FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

Année 1973

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

par

Madame LADECKY Liliane, Ginette
née VALEYRIE

la 31 Juillet 1945 à Périgueux (Dordogne)

Présentée et soutenue publiquement le:

L'hémodilution en réanimation. Emploi des concentrés globulaires et choix des diluants. (Revue des justifications biologiques et des avantages économiques)

Président: Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS

FACULTE DE MEDECINE SAINT - ANTOINE PARIS

Année 1973

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT
par

Madame LADECKY Liliane Ginette
née VALEYRIE

le 31 Juillet 1945 à Périgueux (Dordogne)

==========

Présentée et soutenue publiquement le:

==========

L'hémodilution en réanimation
Emploi des concentrés globulaires et choix des diluants
(Revue des justifications biologiques et des avantages économiques)

Président: Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS VI

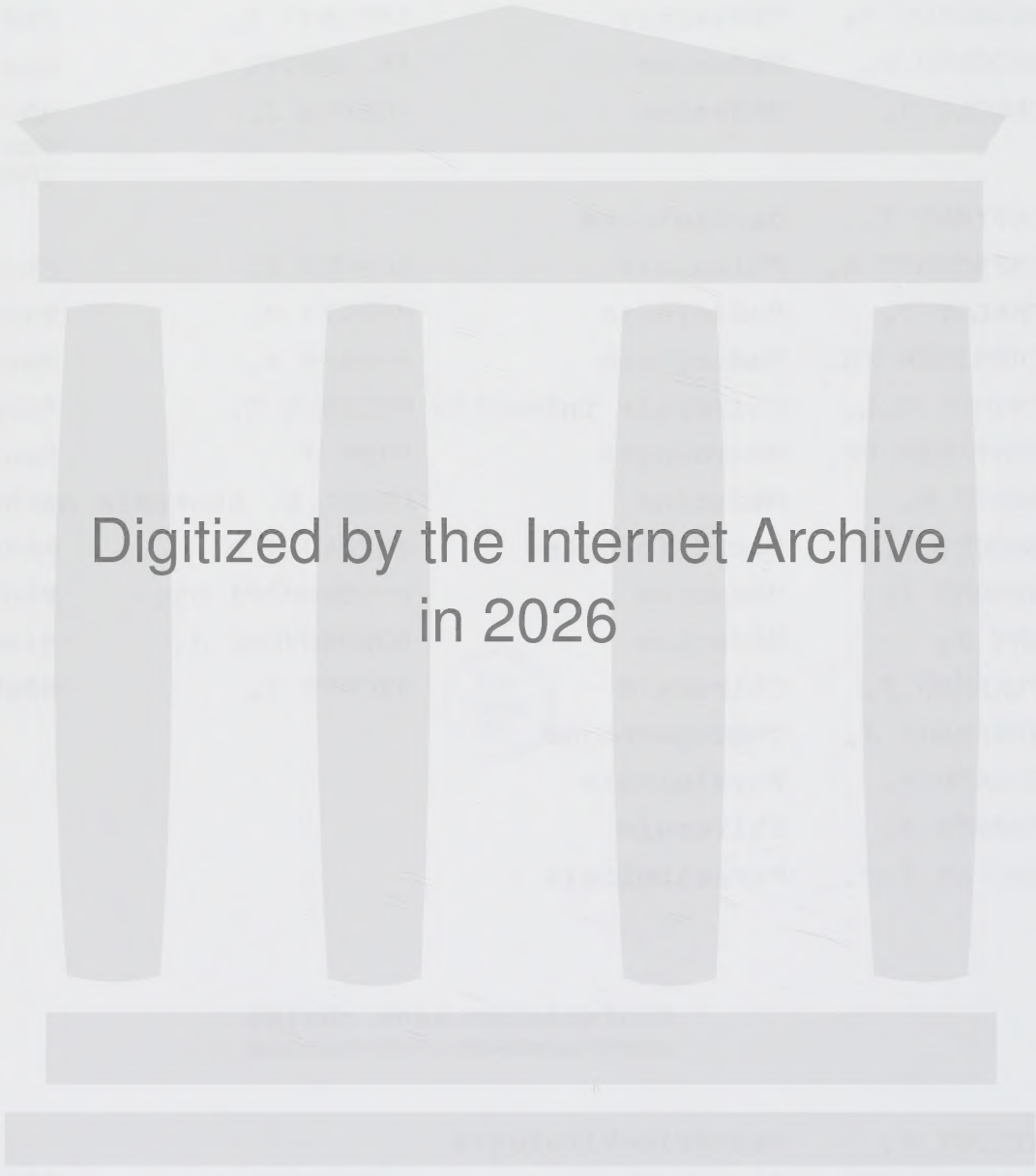
FACULTE DE MEDECINE SAINT ANTOINE

Professeurs titulaires

MM. ANDRE R.	Hématologie	MM. HUGELIN A.	Physiologie
BRISSAUD H.	Pédiatrie	LAPLANE R.	Pédiatrie
BROCARD R.	Médecine	LE LORIER G.	Obstétrique
CAROLI J.	Médecine	LOEPER J.	Médecine Expérimentale Immunologie
CATINAT J.	Cardiologie		
CERBONNET G.	Chirurgie	LOYGUE J.	Chirurgie
CHALUT J.	Radiologie	MAROIS M.	Histologie
CHERIGIE Fd.	Radiologie	MERGER R.	Obstétrique
CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile	MILHAUD G.	Biophysique
CONTAMIN Fr.	Neurologie	NICK J.	Neurologie
CONTE M.	Médecine	ORCEL L.	Anatomie pathologique
DAGUET L.	Bactériologie	PERRAULT M.	Médecine
DEBRAY J.	Médecine	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
DRY J.	Médecine	POLONOVSKI J.	Biochimie
FLABEAU F.	Chirurgie	RICHET G.	Néphrologie
GERBEAUX J.	Thérapeutique		
GIRARD F.	Physiologie		
GOSSET J.	Chirurgie		
GOLVAN J.J.	Parasitologie		

Professeurs sans chaire

MM. BRICOUT F.	Bactério-Virologie		
CHAPUT A.	Stomatologie	LESTRADET H.	Pédiatrie
DUHAMEL G.	Hématologie	PICARD J.	Biochimie
		ROUX CH.	Embryologie
		PIERON R.	Pneumo.Phtisi


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542716_0022

Maitres de Conférences

MM. AKOUN G.	Médecine	MM. HUGUIER M.	Chirurgie
ARON D.	Ophtalmo.	KRULIK M.	Méd. Gle
AMSTUTZ P.	Réanimation	LASFARGUES G.	Pédiatrie
APOIL A.	Prth.Traum.	LAUGIER A.	Radiologie
ARDAILLOU R.	Physiologie	LEVY V.G.	Médecine
ATTAL	Pédiatrie	MALAFOSSE M.	Chirurgie
BAUX S.	Chirurgie	MENSCH B.	Biophysique
BOURY G.	Chirurgie	MERY J.PH	Néphrologie
CHEYMOL G.	Pharmacologie	MIGNON Fr.	Néphrologie
CHOUARD CL.	O.R.L.	NAJMAN A.	Hématologie
COMBRISSON A.	Hématologie	NICOLLE M.	Neurologie
DECROIX G.	Pneumo-Phtisio	OPOLON J.	Médecine
DELIGNE P.	Anesthésiologie	PAQUELIN Fr.	O.R.L.
DOYON D.	Radiologie	PISSARRO B.	Méd.préventive
FONTAINE J.L.	Pédiatrie	RAMPINI CL.	Biochimie
FOUET P.	Thérapeutique	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
GAUTHIER H.	Physiologie	ROLAND J.	Anat.pathol;
GRUNER M.	Chirurgie infantile	SALAT J.	Obstétrique
GUILMET CL.	Anesthésiologie	SALMON CH.	Hématologie
GUIRAUDON G.	Anatomie	SANTARELLI J.	Obstétrique
HERMAN D.	Médecine	WARGON H.	Méd.expérim.
HUGUET CL.	Chirurgie	WEINMANN S.	Biochimie
		WITCHITZ S.	Cardiologie

Enseignants Associés

ELIAKIS Em. Médecine légale

A mes parents

A mon frère

En témoignage de toute mon affection

A toute ma famille

A mon mari

En témoignage de mon amour

A ma fille Sandra

A Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS

qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,
en témoignage de mon profond respect et
de mon admiration.

A mon Maître le Professeur Ag. P. HUGUENARD

En remerciements de m'avoir proposé ce sujet de thèse,
qu'il me permette d'exprimer ici ma fierté d'être une de ses élèves, et mon admiration pour ses qualités de réanimateur et d'enseignant.

A mes Maîtres d'enseignement clinique

- Monsieur le Professeur MILLIEZ
- Monsieur le Professeur DREYFUS
- Monsieur le Professeur LEIBOVICI
- Monsieur le Professeur BROCARD
- Monsieur le Professeur SOULIER

In memoriam

- Monsieur le Professeur MANDE
- Monsieur le Professeur CAROLI
- Monsieur le Professeur CONTAMIN
- Monsieur le Professeur HERVET
- Monsieur le Docteur ROCH ROMEO

PLAN

Justifications biologiques et réalisation de l'hémodilution.

Chapître I

- Modifications biologiques observées in vitro lorsque les différents constituants du sang sont en contact dès leur sortie du vaisseau.

Chapître II

- La microcirculation chez l'opéré.

I) Rôle des catécholamines,

2) Adhésion des plaquettes,

3) Margination et diapédèse des leucocytes,

4) Le sludge.

Conséquences:

. Perturbations de la microcirculation,

. Perturbations hématologiques,

. hypoxie tissulaire,

. Tendance à la thrombose.

Chapître III

Aggravation des troubles microcirculatoires par les liquides perfusés.

- Modifications microcirculatoires observées in vivo au niveau du capillaire pulmonaire

. Modifications physiques: particules

. Modifications cytologiques: agrégats

- Modifications physico-chimiques

Variation - du pH

- des électrolytes

- de l'équilibre acide-base.

Rôle des intermédiaires métaboliques:

- ATP (adénosinetriphosphate)

- 2 - 3 diphosphoglycérate

- PO_2 50 et anoxie tissulaire

Chapître IV

La séparation précoce

I Technique

2 Les solutions anticoagulantes

ACD (acide, citrate, dextrose)

CPD (citrate, phosphate, dextrose)

Chapître V

La dilution

- Choix du diluant

  Notions pratiques

- Résultats

Chapître VI

Aspect économique de l'hémodilution

INTRODUCTION

La réalisation de l'hémodilution en réanimation devrait devenir une pratique usuelle. L'usage des culots globulaires pour compenser une anémie n'est pas une idée récente.

Cette proposition ayant été soulevée il y a trente ans et surtout en I956, Messieurs les Professeurs Bernard DREYFUS et R. ANDRE ont souligné dans une remarquable publication le double intérêt sur le plan biologique et sur le plan économique de l'utilisation de culots globulaires (ou concentrés globulaires ou solutions de globules rouges déplasmatisés).

Nous aimerions rappeler ici les avantages sur lesquels Messieurs les Professeurs B. DREYFUS et R. ANDRE ont insisté:

" I. Le premier intérêt de l'utilisation de ces solutions de globules rouges déplasmatisés est une grande économie de sang. Grâce à la généralisation de cette méthode, il est possible de satisfaire toutes les demandes de transfusion, sans faire appel à de nouveaux donneurs.

2. Le deuxième avantage est de permettre avec le même volume qu'une transfusion de sang total, un gain théorique de globules rouges double.

...

3. Une autre série d'avantages découlent du fait qu'avec les globules rouges déplasmatisés sont injectés des quantités moindres d'électrolytes qu'avec du sang total.

...

4. Mais surtout, l'injection avec les globules déplasmatisés d'une quantité moindre de liquide pour un bénéfice globulaire

identique, permet des transfusions plus lentes et moins abondantes. Cet avantage est sans doute le plus important, car il évite certaines modifications hémodynamiques génératrices de surcharge et d'oedème aigu du poumon."

Ces emplois des dérivés du sang préconisés en I956 ne sont pas devenus actuellement de pratique courante.

Pourtant les justifications biologiques observées in vitro et in vivo associées au gain économique prouvent que le meilleur usage du sang serait dans l'utilisation appropriée de ces différents dérivés.

Nous allons envisager ces différentes justifications et la réalisation pratique de l'hémodilution en réanimation: emploi des concentrés globulaires et choix des diluants.

I . Modifications biologiques observées in vitro

Que se passe-t-il lorsque les différents constituants du sang sont en contact dès leur sortie du vaisseau ?

Il se produit instantanément et quelles que soient les conditions de conservation, celles-ci modifiant l'importance des phénomènes mais non leur nature, une dépolarisation membranaire de cette cellule qu'est le globule rouge.

Ce qui implique par conséquent une perméabilisation de sa membrane et se traduit par :

I) passage d'ions potassium vers le plasma et par conséquent élévation du potassium plasmatique.

2) en échange un ion sodium rentre dans les globules rouges ce qui nuit à leur efficacité biologique.

3) Avec les ions potassium des protons partent dans le plasma d'où le pH du plasma s'abaisse dans des proportions considérables jusqu'à un pH de 6 voir même pH 5,5.
Cette chute est immédiate et s'accentue pendant les trois semaines de conservation.

4) L'hémoglobine traverse cette membrane perméabilisée et l'on constate une élévation de l'hémoglobine plasmatique.

5) Elevation du taux de l'ammoniémie plasmatique.

6) Le taux de 2 - 3 diphosphoglycérate des globules rouges diminue très rapidement.
Nous reviendrons sur ce phénomène.

7) Elévation du taux d'acide lactique.

Il faut ajouter à ces échanges éléments figurés plasma la constitution de particules qui sont faites d'agrégats soit:

- de plaquettes éventuellement,
- de leucocytes,
- mais surtout d'érythrocytes.

Ces érythrocytes dépolarisés ne demandent qu'à s'agglutiner.

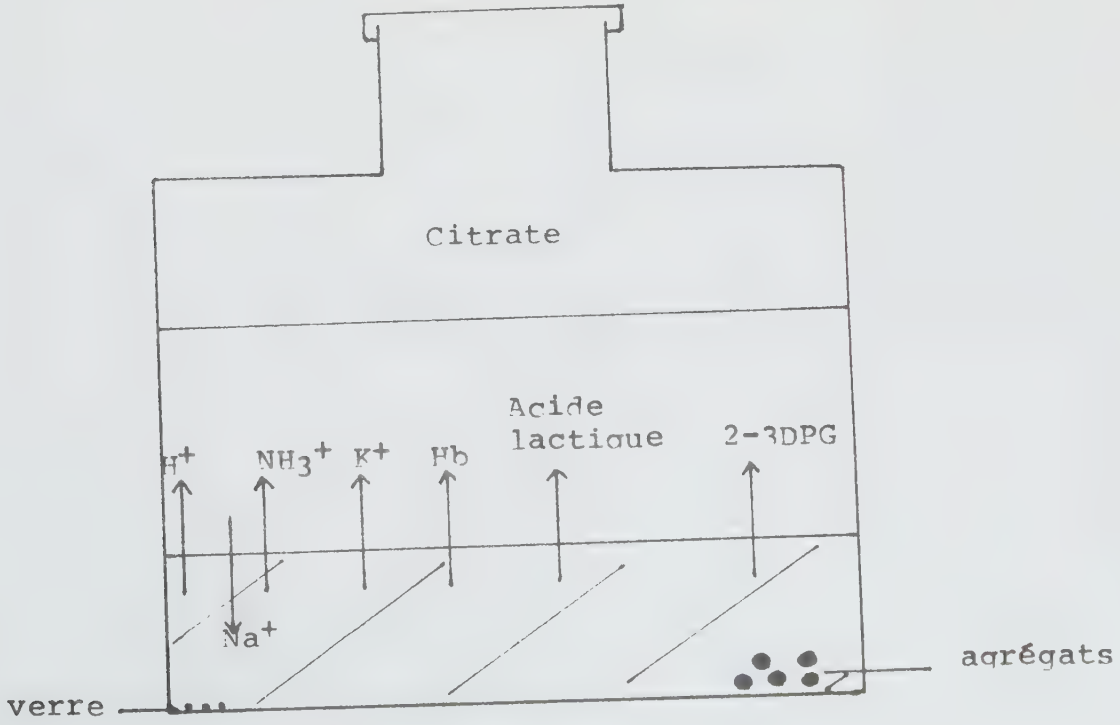
Ces particules formées par les agrégats érythrocytaires sont encore complétées par des particules tout à fait étrangères introduites dans le flacon au moment de prélèvement.

Il peut s'agir d'un flacon à bouchon de caoutchouc car on y retrouve des fragments de caoutchouc ou de particules laissées dans le flacon au moment où il sortait de la verrerie sous forme de poudre de verre, ceci était le fait d'un flacon mal rincé.

Il est possible de trouver d'autres éléments étrangers jusqu'à des poils véhiculés par l'air vraissemblablement au moment du prélèvement.

Tout ceci ne facilita pas les phénomènes observés in vivo comme nous le reverrons.

Tous ces faits sont résumés dans la figure I.

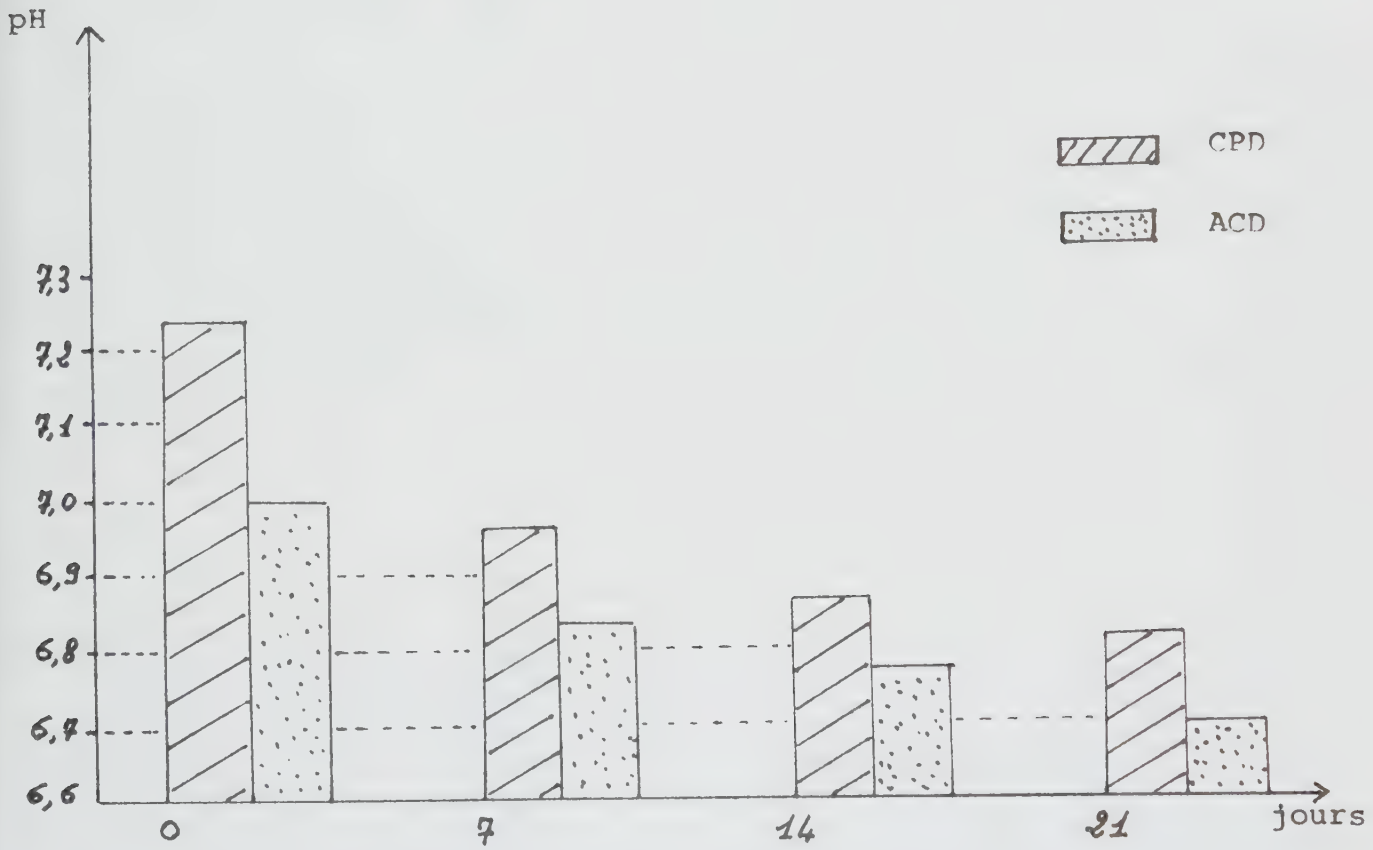


Phénomènes observés in vitro

Figure I

Nous allons donner quelques précisions sur ce que nous venons de décrire.

Ces phénomènes sont de même nature quelque soient les conditions de conservation mais il est possible de les atténuer. La figure 2 objective une chute plus lente du pH sur milieu CPD (citrate, phosphate, dextrose) que sur milieu ACD (acide, citrate, dextrose) tant pour le sang total que pour les concentrés globulaires.



pH comparé du sang recueilli sur CPD et sur ACD
(d'après GIBSON)

Figure 2

Le milieu de conservation comme nous le reverrons influe sur la chute du pH, ce phénomène existe quel que soit ce milieu mais peut être diminué sur milieu CPD.

De même pour la chute du taux d'ATP et l'effondrement du 2 - 3 diphosphoglycérate, les phénomènes sont moins importants sur milieu CPD que sur milieu ACD comme l'objective les courbes de la figure 3.

EVOLUTION pendant la conservation des taux d'ATP et de 2-3 DPG dans le sang prélevé sur ACD et CPD

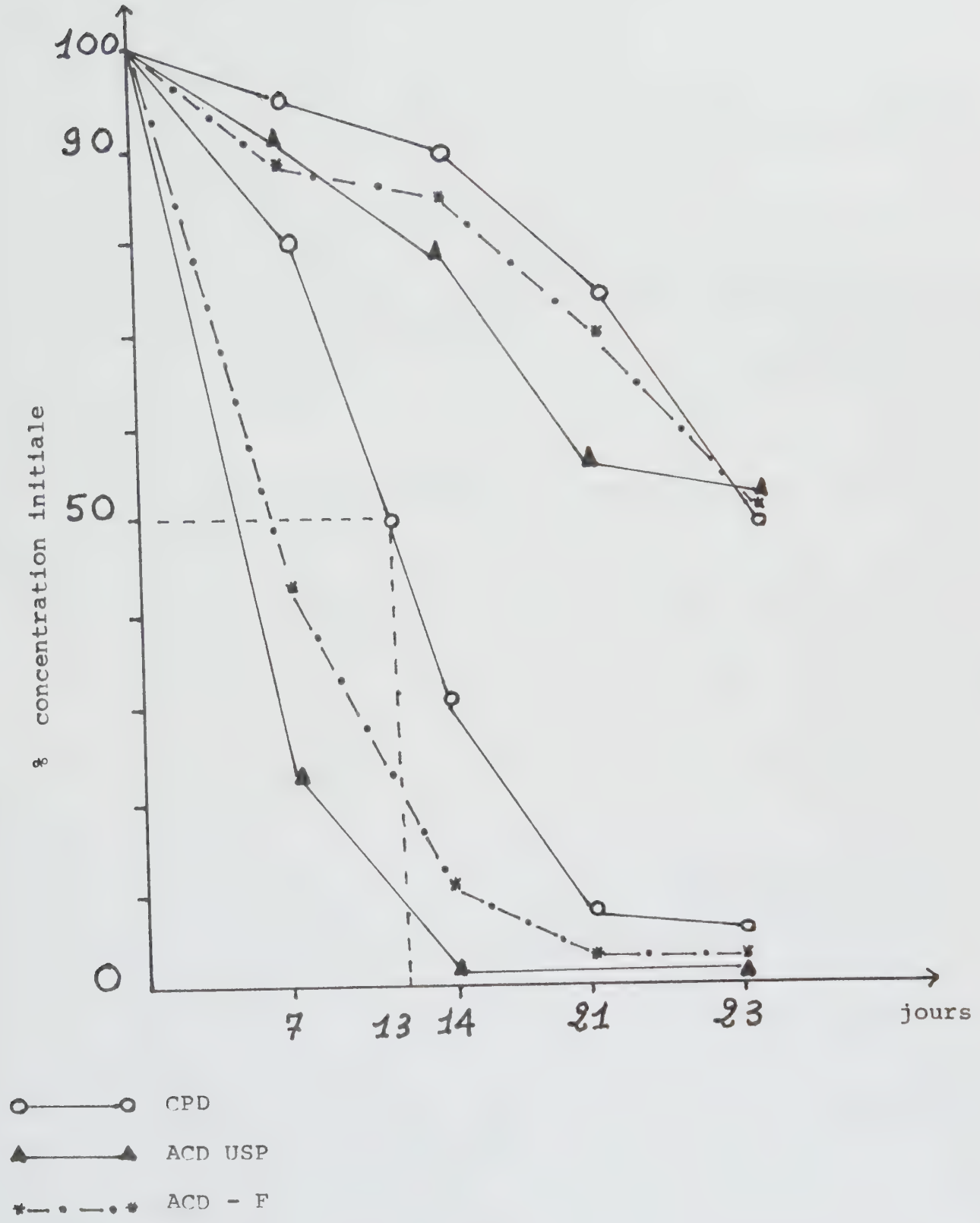


FIGURE 3

Tels sont les phénomènes qui se déroulent dès que le sang est laissé hors des vaisseaux et que éléments figurés et plasma sont en contact.

Il apparait comme tout à fait évident, pour éviter ces phénomènes in vitro de séparer précocément c'est à dire dès le prélévement le plasma et les éléments figurés.

Telle est la conclusion qui s'impose. Actuellement cette séparation ne peut être complète et nous avons intérêt à laisser une pellicule de plasma autour des éléments figurés. Un certain nombre d'échanges se font mais le gradient de saturation étant plus rapidement atteint, les échanges sont moins importants et s'arrêtent d'eux-mêmes.

La séparation précoce parait biologiquement tout à fait justifiée.

Une réserve pourrait être émise concernant les facteurs de coagulation. Cette réserve est valable sur le plan théorique car il est certain que les facteurs de la coagulation diminuent et que leur localisation est plasmatique.

Les facteurs I, II, VII, IX, XI et XII sont pratiquement stables.

Les facteurs V et VIII sont les plus labiles en fonction de la température du pH et du type d'anticoagulant employé. Le plus labile étant le facteur anti-hémophylique A ou facteur VIII dont le taux atteint 30 % en 5 à 8 jours et surtout son activité diminue beaucoup plus rapidement.

Le facteur V quoique disparaissant vite dans le sang conservé est relativement plus stable puisque on le retrouve au 7ème jour de la conservation du sang.

Il est à noter que certains facteurs comme les facteurs IX, X et XI ont tendance à s'activer spontanément.

Par contre les plaquettes disparaissent rapidement dans le sang conservé: au bout de I2 heures on n'en retrouve plus que 50 % et au bout de 24h, dans des conditions standard de prélèvement, le taux de plaquettes viables est inférieur à IO %. D'autre part les thromboplastines libérées lors de la destruction plaquettaire se retrouvent en partie dans le plasma.

Donc il n'y a de problème en principe que pour les facteurs V et VIII ceci dans le sang total.
Après centrifugation et séparation du plasma on aura encore moins de facteurs V et VIII.

Ce problème sur le plan pratique n'apparait pas de façon évidente car on n'observe pas de troubles de la coagulation par la technique culot - dilution sauf en cas de transfusions massives.

Ce problème peut être corrigé plus facilement même qu'avec du sang total.

En effet, le plasma prélevé pourra être congelé instantanément ce qui va permettre la protection d'une bonne proportion de facteurs labiles.

Ce plasma pourra de ce fait être réutilisé à la demande en cas de défaut de facteurs labiles après transfusion massive par exemple.
Tandis que si l'on pratique une transfusion massive avec du sang total , celui-ci n'aura qu'exceptionnellement conservé les facteurs V et VIII dans son plasma. Même si dans ce cas nous passons de temps en temps du sang rigoureusement frais nous n'aurons jamais autant de facteurs V et VIII qu'avec 2 ou 3 unités de plasma frais congelé ajouté éventuellement à notre culot de dilution.

Tableau récapitulatif
Conservation des facteurs de coagulation au cours de la conservation du sang

I Stable à 4° possibilité de formation de profibrine

II Stable IOO % à 2I jours

VII Stable IOO % à 8 jours

X Stable Ioo % à 8 jours

V
VIII → Facteurs labiles ; labilité dépendant de:

- pH et température de conservation,
- anticoagulant,
- thrombine déjà formée.

V Conservation à 2 - 7 jours

VIII 30% à 5 - 8 jours mais diminution de l'activité en quelques heures.

IX
XI → Stables, mais tendance à s'activer pendant la conservation.
XII

XII Stable

TABLEAU I

Tels sont donc les différents phénomènes observés in vitro.

II . La microcirculation chez l'opéré

Toute intervention chirurgicale est une agression pour l'opéré. Celle-ci va être à l'origine de désordres généraux et locaux touchant la composante circulatoire.

I) Rôle des catécholamines

Il est bien établi que toute agression s'accompagne d'une activation du système sympatho-adrénergique et libération de catécholamines. Elle se produit quelque soit l'état général du patient, les facteurs généraux n'influent que sur la vitesse d'évolution du syndrome mais non sur le syndrome lui-même.

La composante circulatoire est centrée sur un trouble de la circulation capillaire. Le trouble de la circulation capillaire entrainé par une arrivée massive des catécholamines débute par une vasoconstriction des sphincters pré-capillaires, le courant sanguin va être dérivé dans les shunts artério-veineux, court-circuitant ainsi les tissus correspondants, qui ne vont plus alors être ravitaillés en oxygène et en métabolites.

Mais toutefois, malgré cette vasoconstriction artérielle, le liquide tissulaire pourra encore se drainer vers le segment post-capillaire.

En effet, normalement dans la partie artérielle du capillaire, la pression hydrostatique est supérieure à la pression oncotique du plasma et du liquide interstitiel, il se crée donc

un courant liquidien allant du capillaire vers le liquide interstitiel, entrainant avec lui les molécules des métabolites.

Sur le versant veineux, la pression hydrostatique ayant disparu et la pression oncotique du plasma étant supérieure à celle du milieu intérieur, elle attire un courant liquidien vers elle et le capillaire peut ainsi drainer le liquide interstitiel, le débarassant de ses déchets et des métabolites inutilisés. La fermeture du sphincter pré-capillaire fait disparaitre la pression hydrostatique, le capillaire n'est plus alors qu'un drain.

Très rapidement, à la suite de la réduction du débit capillaire la composante métabolique de la maladie va apparaître, le liquide interstitiel n'étant plus approvisionné la diminution du taux d'oxygène va entrainer un ralentissement du fonctionnement du cycle de Krebs dans les cellules tissulaires.

Quant aux autres cellules où la voie des pentoses prédomine et qui peuvent fonctionner en anaerobiose, leur métabolisme est intact mais l'acide lactique produit, n'est plus transformé et s'accumule.

Ainsi la perturbation de la circulation capillaire entrainée par les catécholamines va aboutir dans un secteur plus ou moins grand à une hypoxie et à un début d'acidose par hyperlactacidémie principalement.

Cette hyperactivité adrenosympathique en réponse à l'agression et la libération des catécholamines qui en résulte entrainent donc des perturbations circulatoires mais également métaboliques dont le mécanisme d'action a été tout particulièrement montré par l'équipe de SUTHERLAND et RALL I960.

Les catécholamines activent la synthèse du 3'5' AMP qui, dans les tissus met en jeu les réactions aboutissant à l'activation de la phosphorylase. Il en résulte une activation métabolique complexe dont la première manifestation est un accroissement considérable de la glycolyse. Celle-ci aboutit à la libération accrue d'acide lactique. Mais le 3'5' AMP active également la lipase et se trouve donc aussi à l'origine de la lipolyse et de la libération des acides gras libres.

Ces acides gras libres ont une importance sur les perturbations microcirculatoires. Ils créent une lésion de l'endothélium et favorisent de ce fait l'adhésion plaquettaire comme nous le reverrons.

Ce ralentissement du débit circulatoire s'accompagne de la margination des leucocytes et des plaquettes avec ses corollaires.

2) L'adhésion des plaquettes

se fait au contact de l'endothélium et généralement à l'endroit du corps de la cellule endothéliale.
L'adhésion se produit également là où l'endothélium a été agressé par les acides gras insaturés libérés à la suite de l'activation de la lipase par les catécholamines.

Au début l'adhérence à l'endothélium est lache et intermittente, puis devient plus ferme en même temps que de nombreuses plaquettes s'agglutinent entre elles en de petits amas.

3) Margination et diapédèse des leucocytes

Le phénomène de margination, adhérence et diapédèse des leucocytes est conditionné par l'altération de la paroi vasculaire.

Ce phénomène d'adhésion est rapide et se produit plus électivement au niveau des veinules. Sur le plan morpho-dynamique il est normal que les leucocytes comme les plaquettes cheminant latéralement dans les petits vaisseaux risquent plus d'adhérer à l'endothélium que les érythrocytes.

La diapédèse des leucocytes a été étudiée in vivo et il faut rappeler les travaux d'ARNOLD (I873 - I874) ainsi que ceux de MARCHESI (I960-I964) FLOREY et GRANT (I96I) , WILLIAMSON et GRISHAM (I96I) , MOVAT et FERNANDO (I963).

Le phénomène peut se résumer: un pseudopode de cytoplasme hyalin s'introduit entre deux cellules endothéliales, s'enfonce jusqu'à la basale et peut se glisser entre celle-ci et l'endothélium. Le reste du corps cellulaire va suivre assez rapidement, y compris le noyau . Les granulations spécifiques et les mitochondries ne traversent, en général que tardivement.
La durée du phénomène de diapédèse des polynucléaires à travers la paroi vasculaire s'accorde avec le caractère ardu de cette traversée mais a été très diversement apprécié.

Il faut ajouter l'agglutination des globules rouges qui de l'aspect en rouleaux qui est physiologique passent à l'aspect agrégats où leurs membranes ne se distinguent plus les unes des autres de sorte qu'ils constituent "une boue" épaisse et il devient progressivement impossible de les distinguer individuellement.

Cette agrégation intra-vasculaire des erythrocytes apparait actuellement comme le phénomène central des déséquilibres micro-circulatoires, ce qui va nous conduire a étudier ce phénomène très particulier denommé "sludge" par les anglo-saxons et qui désigne l'apparition dans cette microcirculation des agglomérats de globules rouges en particulier.

4) Le sludge

Ce mot a désigné des phénomènes très divers. Si les travaux initiaux de FAHRAEUS (I920) correspondaient bien à de fines images hématologiques observées microscopiquement au niveau des petits vaisseaux, la conception de KUISELY devait intégrer dans ce cadre nouveau de volumineuses conglomérations hématiques macroscopiquement visibles, notamment par transillumination du courant sanguin cave de l'animal d'expérimentation, le Singe impaludé par Plasmodium

Plus récemment, toute une série de recherches effectuées dans le sillage de GELIN (I945) ont trait au sludge créé par des macromolécules, à l'interprétation du sludge au cours d'agressions diverses, et à sa disparition sous l'influence de différentes substances dont le dextran de poids moléculaire bas.

Certains auteurs ont appliqué le nom de sludge aux agrégats de plaquettes marquant le stade initial de la thrombose.

La tendance actuelle est de revenir à une acceptation plus limitée de ce terme et à ne l'utiliser que pour décrire le phénomène très particulier observé microscopiquement au niveau des petits vaisseaux, d'agrégation des érythrocytes, en considérant toutefois que ces agrégats érythrocytaires peuvent avoir "un noyau" de base d'origine plaquettaire.

Le sludge pathologique pourrait se définir:

- sur le plan morphologique, comme une agrégation intra-artériolaire des érythrocytes.
- sur le plan physio-pathologique comme une perte de la stabilité de la suspension sanguine, pouvant relever de facteurs plasmatiques, hémodynamiques érythrocytaires ou pariéto-vasculaires.
- sur le plan biologique, comme une fragmentation du courant globulaire axial avec ralentissement de la microcirculation et disparition de l'effet "sigma" les conséquences de sludge sont:

I. Les perturbations de la microcirculation représentent les premiers phénomènes en date en importance. On conçoit que les agrégats erythrocytaires puissent gêner la circulation sanguine et réaliser une stase plus ou moins marquée, le fait a été dument authentifié à la suite des travaux expérimentaux et cliniques de BUGALOW (I949) , de BROOKS (I950) et de KUISELY (I942 - I95I) , de STALKER (I967).

Mais la perturbation micro-circulatoire primordiale consécutive au sludge est, sans contexte, le phénomène d'écrémage plasmatique, bien démontré par les travaux de GELIN et ses collaborateurs.

A l'étage des petits vaisseaux, et des capillaires, le sludge entraine d'une part une exclusion circulatoire progressivement croissante, et d'autre part, une circulation sanguine d'un plasma de plus en plus "decellularisé".

Ces notions facilitent la compréhension d'une troisième perturbation microcirculatoire: la disparition de l'effet sigma ou effet FAHRAEUS LINDQUIST.

Les hémobiologistes savent que, physiologiquement lorsque le sang arrive dans les petits vaisseaux de diamètre inférieur à 0,I2 mm, l'élévation de viscosité secondaire au ralentissement circulatoire est alors compensée par la constitution , dans la colonne sanguine, d'un courant axial relativement rapide, fait des éléments figurés, courant séparé de la paroi vasculaire par un manchon plasmatique à faible vitesse d'écoulement . Ce phénomène assure la permanence d'une oxygénation tissulaire suffisante.

Lorsque le sludge apparait, on note précisement la disparition de cette répartition concentrique, particulière des éléments figurés et du plasma. Dès lors, le transport de l'oxygène aux tissus est gravement compromis au niveau de la microcirculation par suite de la sommation des effets néfastes de la stagnation circulatoire, de l'écrémage plasmatique et de la disparition de l'effet sigma.

2 . Les perturbations hématologiques

le gros contingent des hématies étant bloqué dans le lit vasculaire viscéral et les sinusoïdes est donc soustrait à son mouvement physiologique normal.
Il s'agit donc d'une "anémie par séquestration" (GELIN I956)
Cette anémie secondaire au sludge vient donc s'ajouter à l'anémie éventuelle de l'affection causale: un choc hémorragique par exemple.

3 . L'hypoxie tissulaire

Conséquence de ce que nous venons de voir le sludge entraîne une hypoxie diffuse, elle-même rapidement génératrice d'une acidose métabolique comme en témoignent les dosages biologiques.

4 . Tendance à la thrombose

Les problèmes du rôle thrombogène du sludge n'est ni simple ni complétement résolu: divers observateurs considérant comme relativement rare et d'importance limitée cette conséquence du sludge.

III . Les troubles de la microcirculation chez l'opéré sont aggravés par les liquides perfusés.

Ceux-ci perfusés surtout si l'on utilise une veine "centrale" (jugulaire, sous-clavière, VCS†) par voie veineuse vont atteindre l'artère pulmonaire, puis le capillaire pulmonaire.

En fait c'est le capillaire pulmonaire que nous perfusons et nous allons étudier le devenir des éléments figurés du sang dans la circulation capillaire.

Justification biologique in vivo de l'hémodilution

- Dans une anse capillaire normale

I) les plaquettes n'adhérent pas, à l'endothélium et sont distinctes les unes des autres.
2) les granulocytes eux aussi n'adhérent pas à l'endothélium capillaire.
3) les érythrocytes sont nettement séparés les uns des autres prenant des formes différentes en particulier la "forme dite en parachute" pour franchir les rétrécissements de l'anse capillaire.
4) Quant aux chylomicrons ils sont rares. On ne retrouve pas de corps étrangers.

Chez les sujets amenés a être transfusés se passe, comme nous l'avons étudié précédemment, au niveau du capillaire une vaso-constriction avec fermeture du sphincter pré-capillaire et exclusion de l'anse capillaire.

Nous observerons au niveau du capillaire pulmonaire chez ce choqué auquel en plus nous avons injecté du sang conservé les phénomènes suivants:

† veine cave supérieure

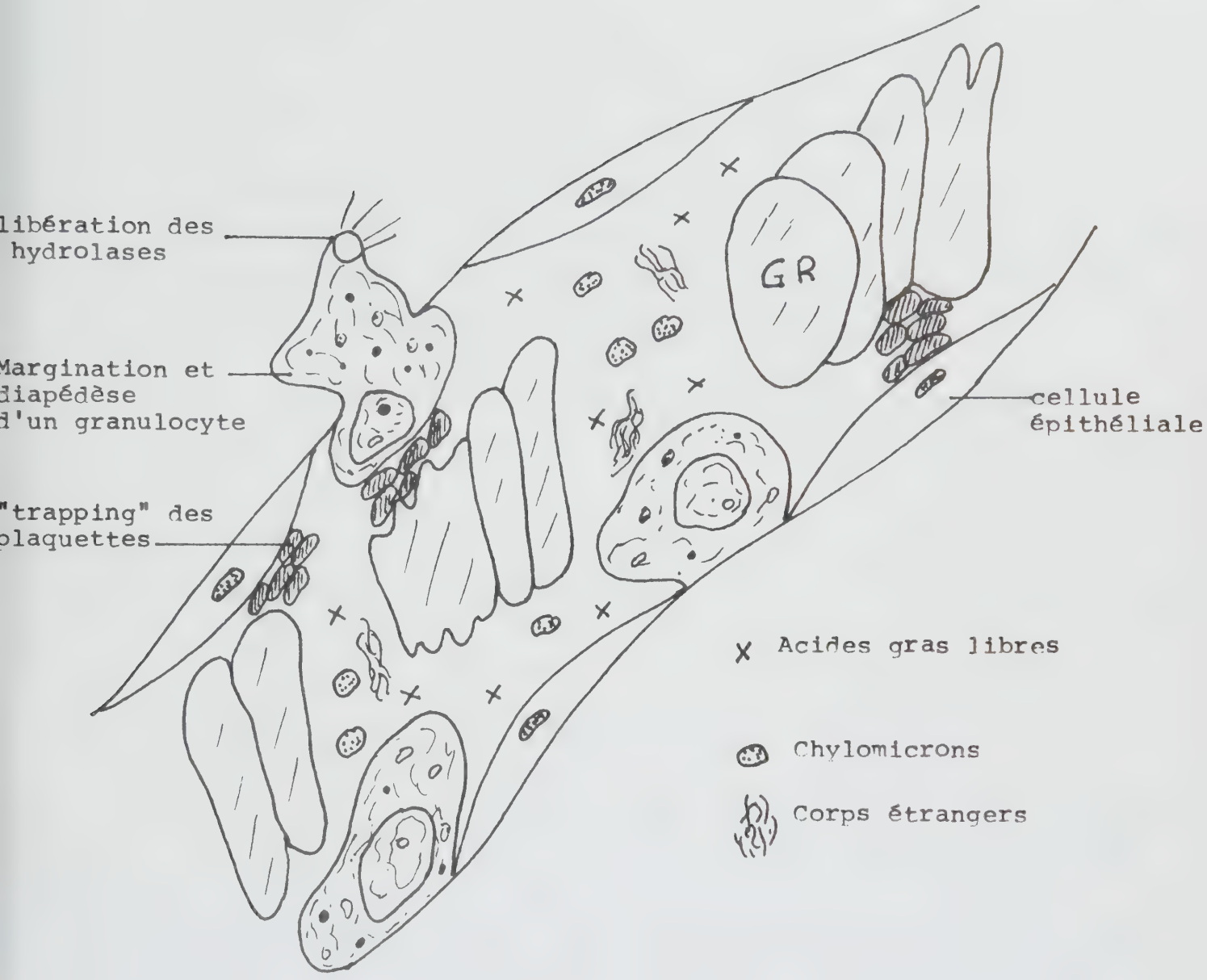


FIGURE 4

Phénomènes observés au niveau d'un capillaire

chez un sujet choqué

- Adhésion des plaquettes au contact de l'endothélium et généralement au niveau du corps de la cellule endothéliale.

Adhérance également des plaquettes au niveau de l'endothélium lésé par les acides gras insaturés libérés à la suite de l'activation de la lipase par les catécholamines.

- Margination des leucocytes qui adhérent à la paroi endothéliale et diapédèse des granulocytes qui franchissent la paroi endothéliale et viennent larguer l'enzyme lysosomiale dans les cellules environnantes.

- Agglutination des erythrocytes qui passent à l'aspect agrégat.

- Il faut ajouter les chylomicrons soit libérés au cours de la lipolyse , soit injectés par le thérapeute sous forme d'émulsion lipidique.

- Enfin les corps étrangers qui ont été apporté par le sang conservé et que nous appelons actuellement "résidus de banque de sang".

Les phénomènes observé in vitro vont aggraver ceux observés in vivo.

La perfusion de sang conservé devrait entrainer in vivo des modifications physico-chimiques qui théoriquement d'après les phénomènes observés in vitro devraient être:

1- abaissement du pH,
2- augmentation du potassium plasmatique,
3- augmentation des ions citrate, ceci étant dû à l'apport important d'anticoagulant contenant du citrate de sodium.
4- Augmentation de l'amoniémie ainsi que du taux d'acide lactique et de l'hémoglobine plasmatique.

Parmi ces facteurs certains sont anodins comme l'augmentation de l'hémoglobine plasmatique, de même que l'hyperammoniémie et l'hyperlactacidémie que l'on pourrait observer après

transfusions massives n'ont en fait que peu d'importance. L'hyperkaliémie que peut engendrer l'apport rapide et massif de sang conservé est généralement reversible, car le potassium est capable de rentrer très rapidement dans les globules rouges dès qu'ils sont en circulation in vivo, elle peut être dangeureuse dans deux conditions:

- lors de l'exsanguino-transfusion du nouveau-né car il semble que le nouveau-né soit plus sensible à cette hyperkaliémie et que des accidents cardiaques puissent apparaitre plus facilement.

- chez un sujet présentant une insuffisance rénale où l'apport de potassium doit être surveillé car il peut aggraver une hyperkaliémie déjà existante.

Il ne semble pas aujourd'hui que l'on ait d'arguments biologiques sérieux pour incriminer une hyperamoniémie, une hyper lactacidémie ou une intoxication au citrate dans le déclenchement d'un quelconque accident secondaire à une transfusion massive. Ces rares accidents ont toujours été rapportés chez des sujets présentant de très profondes perturbations rénales ou hépatiques, mais c'est justement le cas par exemple des grands polytraumatisés demeurés quelques temps en état de choc grave.

Les modifications de l'équilibre acide-base:

Les modifications de pH dues à l'apport de sang conservé sont très complexes car elles s'intégrent dans un tableau clinique et biologique qui comporte le plus souvent des troubles de la régulation de cet équilibre.

Bien que le pH du sang injecté soit acide, la quantité d'ions H acides libres injectée est très faible vis à vis du pouvoir tampon d'un organisme sain.

C'est ainsi que des transfusions massives pratiquées par exemple en temps de guerre, chez des sujets antérieurement indemnes de problèmes respiratoires ou rénaux ont été suivies d'alcalose et non pas d'acidose.

Cette alcalose est secondaire à deux mécanismes l'hyperventilation pulmonaire entrainée en sorte par le stress (HARDWAY) et aussi à une alcalose métabolique résultant du métabolisme du citrate dans le foie par l'intermédiaire du Cycle de Krebs.

En fait si l'alcalose peut être observsée après transfusions importantes, le plus fréquemment une acidose existe. Cette acidose résulte de l'anoxie de l'insuffisance rénale aiguë observée ches de tels malades. Elle peut être encore aggravée par une défaillance circulatoire ou ventilatoire.

Problème de l'hypocalcémie

L'hypocalcémie que pourrait entrainer l'apport important d'anticoagulants à base de citrate de sodium, capable de chélater le calcium ionisé, pourrait être à l'origine de troubles de l'excitabilité cardiaque et de perturbations de l'hémostase.

Les difficultés du dosage de calcium ionisé sont grandes et il a toujours été difficile de mettre en evidence une hypocalcémie vraie après transfusions importantes.

Le pool calcique de l'organisme est particulièrement important très rapidement mobilisable et capable de répondre immédiatement à l'injection de grandes quantités de citrate.

HOWLAND et GIBSON ont montré que, lors de transfusions très importantes correspondant à I, 2, ou 3 masses sanguines, l'injection de calcium était tout à fait inutile et qu'il n'avait pas pu mettre en évidence d'incoagulabilité par hypocalcémie.

Mais ceci est peut - être moins vrai si le foie du choqué, exclu de la circulation ("out flow") n'est pas à même de métaboliser correctement le citrate.

Rôle des intermédiaires métaboliques

ATP et 2 - 3 diphosphoglycérate et anoxie tissulaire

La déperdition sanguine se traduit par la diminution du transporteur physiologique de l'oxygène: l'hémoglobine.

Il faut non seulement rétablir une masse circulante efficace mais surtout apporter un taux d'hémoglobine suffisant pour rétablir cette capacité de transport d'oxygène. Il ne suffit pas cependant simplement de transporter cet oxygène c'est à dire de le fixer au niveau pulmonaire et de le véhiculer, mais également le relarguer au niveau tissulaire. Il faut donc que l'hémoglobine soit apportée en quantité suffisante et qu'elle soit de "bonne qualité, or cette "qualité" est fonction de la durée et du mode de conservation du sang.

Rappel

I) la consommation d'oxygène peut être déterminée par la différence artério-veineuse pour un débit cardiaque connu. Le contenu sanguin en O2 dépend de la PO_2 , de la quantité d'hémoglobine par unité de volume, de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

Donc pour un débit, un taux d'hémoglobine, une Pa O_2 et une $P_{\bar{v}}$ O_2 donnés, la consommation d'oxygène ne dépendra plus que de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène c'est à dire de la capacité de l'hémoglobine à libérer l'O_2 au niveau du capillaire systémique.

Cette capacité est directement liée à la forme de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (figure 5).

2) Quels sont les facteurs qui vont modifier la P O_2 50 ?

(La PO2 50 est le paramètre qui rend compte de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène c'est la pression partielle d'oxygène permettant d'obtenir la demi-saturation de l'hémoglobine).

- le pH: une baisse augmente la P 50 et inversement,

- la P CO_2 qui a un rôle propre en dehors même de son action sur le pH . Son augmentation augmente la P 50 et inversement.

- la température: son augmentation augmente la P 50 et inversement.

- le taux éruthrocytaire de 2 - 3 DPG un taux élevé augmente la P 50 et inversement.

3) le 2 - 3 diphospho-glycérate (2 - 3 DPG). Son rôle connu depuis quelques années semble essentiel.

Le 2 - 3 DPG retrouvé en grande partie dans les hématies est un métabolite intermédiaire de la glycolyse. Il est produit par le shunt de RAPAPORT LUEBERING (figure 6)

Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

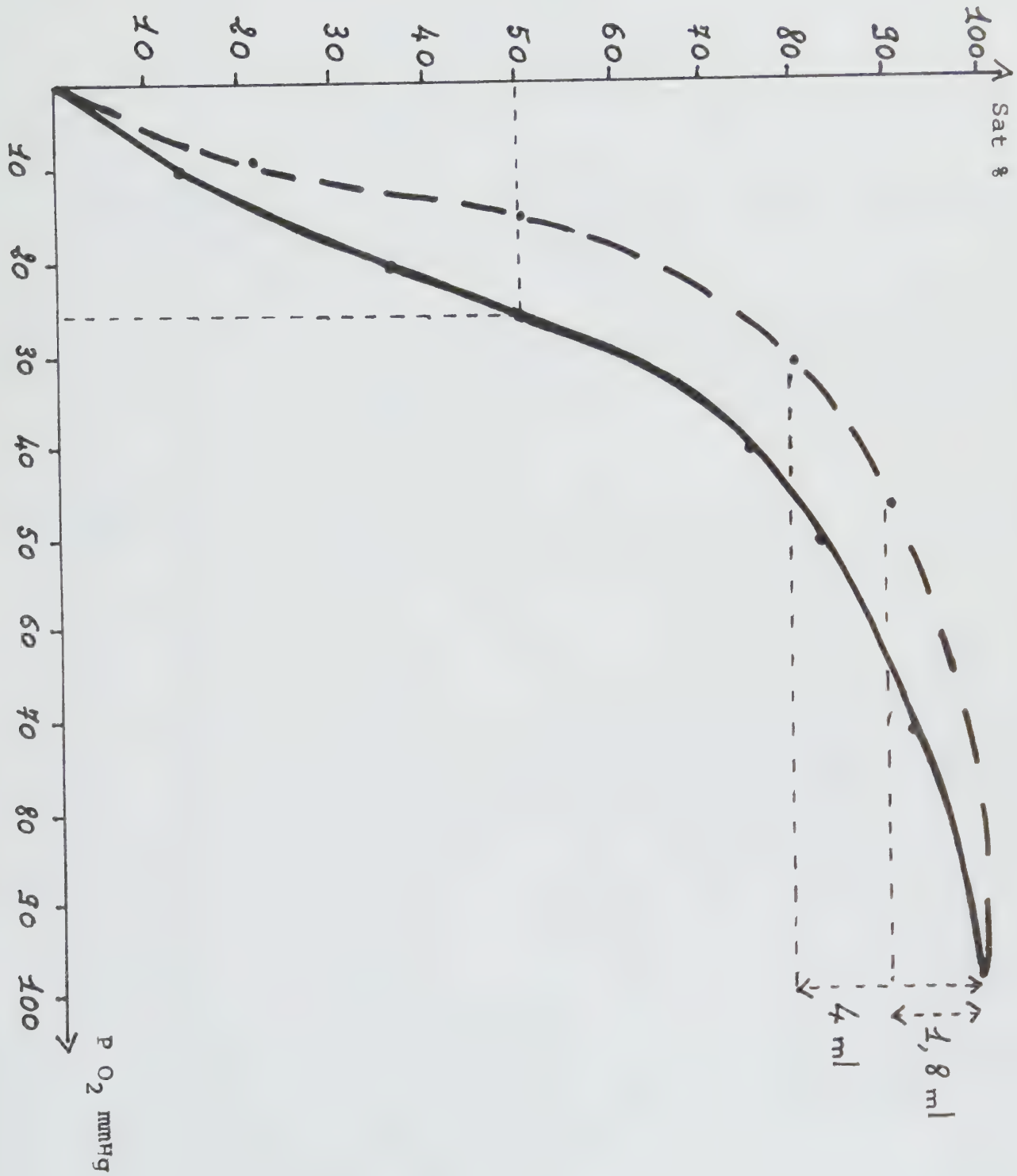


Figure 5

2 - 3 DPG (diphosphoglycéraldéhyde)

et glycolyse anaérobie du globule rouge

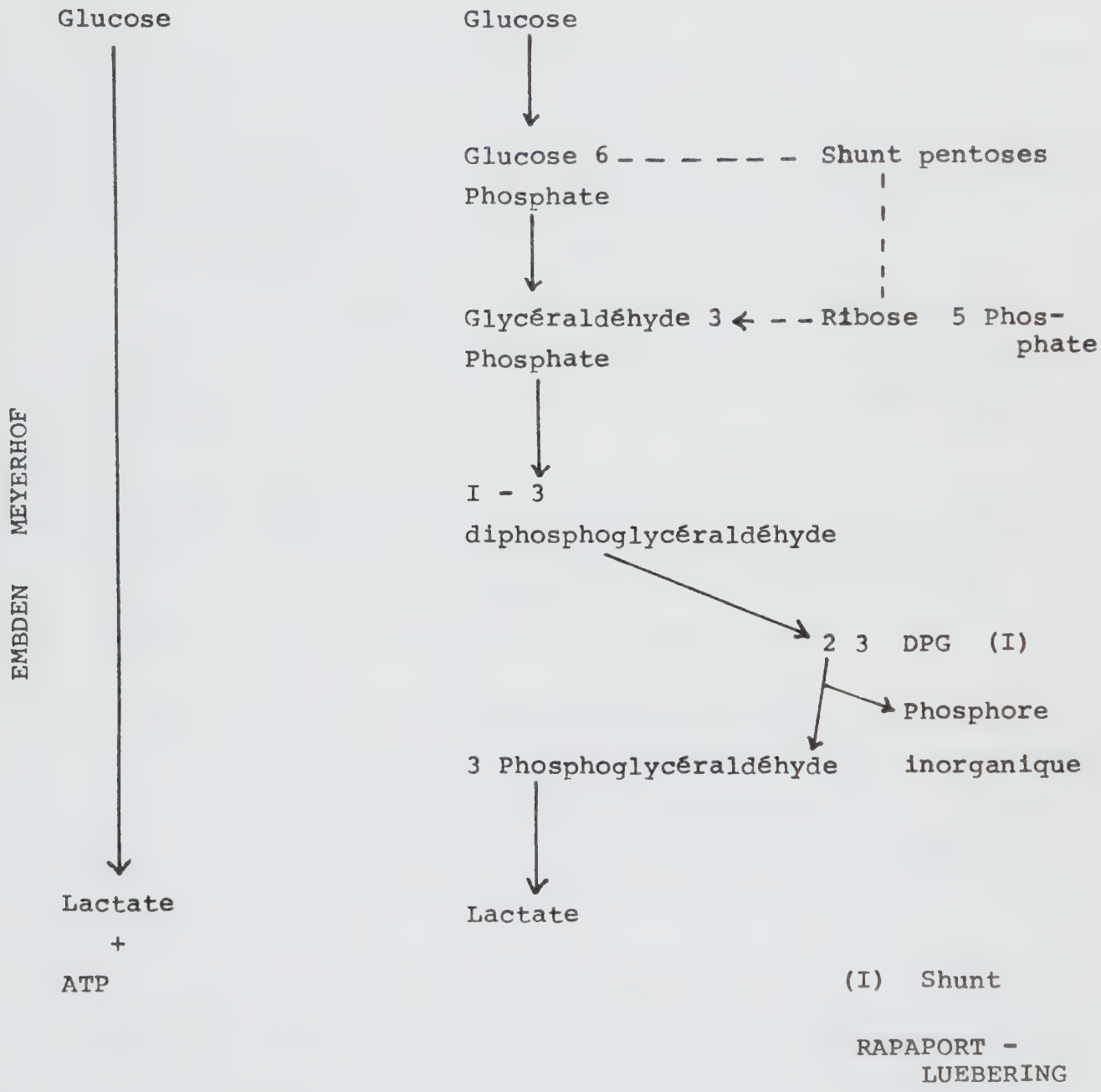


FIGURE 6

Il est à noter que la dégradation du glucose par cette voie ne produit au total pas d'ATP l'emprunt du shunt varie essentiellement en fonction inverse du rapport $\frac{ADP}{ATP}$

Si le 2 - 3 DPG diminue l'affinité de l'Hb pour l'oxygène ceci est lié à sa fixation sur la désoxyhémoglobine.

En effet, le 2 - 3 DPG se fixe très facilement sur l'hémoglobine mole par mole et probablement au niveau de la cavité centrale sur les chaines β .

Cette fixation empêche la transformation de la désoxy en oxyhémoglobine par un phénomène de compétition stéréochimique, elle augmente donc la $P_{O_2}50$ et favorise le relarguage de l'O_2 au niveau tissulaire.

La $P_{O_2}50$ du sang conservé va baisser car le taux de 2 - 3 DPG intra-erythrocytaire chute rapidement; la température de conservation à 4°C et l'acidité du milieu de conservation inhibe la partie initiale de la glycolyse (figure 7)

A cette diminution de la synthèse de 2 - 3 DPG, va s'ajouter une utilisation rapide du stock existant: en effet la glycolyse étant interrompue, l'ATP n'est plus synthétisé, le 2 - 3 DPG restant est donc la seule source d'ATP disponible (ceci est possible car le pH acide n'inhibe pas l'action de la 2 - 3 DPG phosphatase).

Cette affinité de plus en plus grande pour l'oxygène des hématies conservées va persister in vivo plusieurs heures après la transfusion: BEUTLER montre en effet que 4 h après la transfusion d'hématies déplétées en 2 - 3 DPG le taux de celui-ci n'est revenu qu'à la moitié de la normale.

Durant tout ce temps, les hématies transfusées fixent l'oxygène au niveau pulmonaire mais ne le relarguent que très peu à la périphérie.

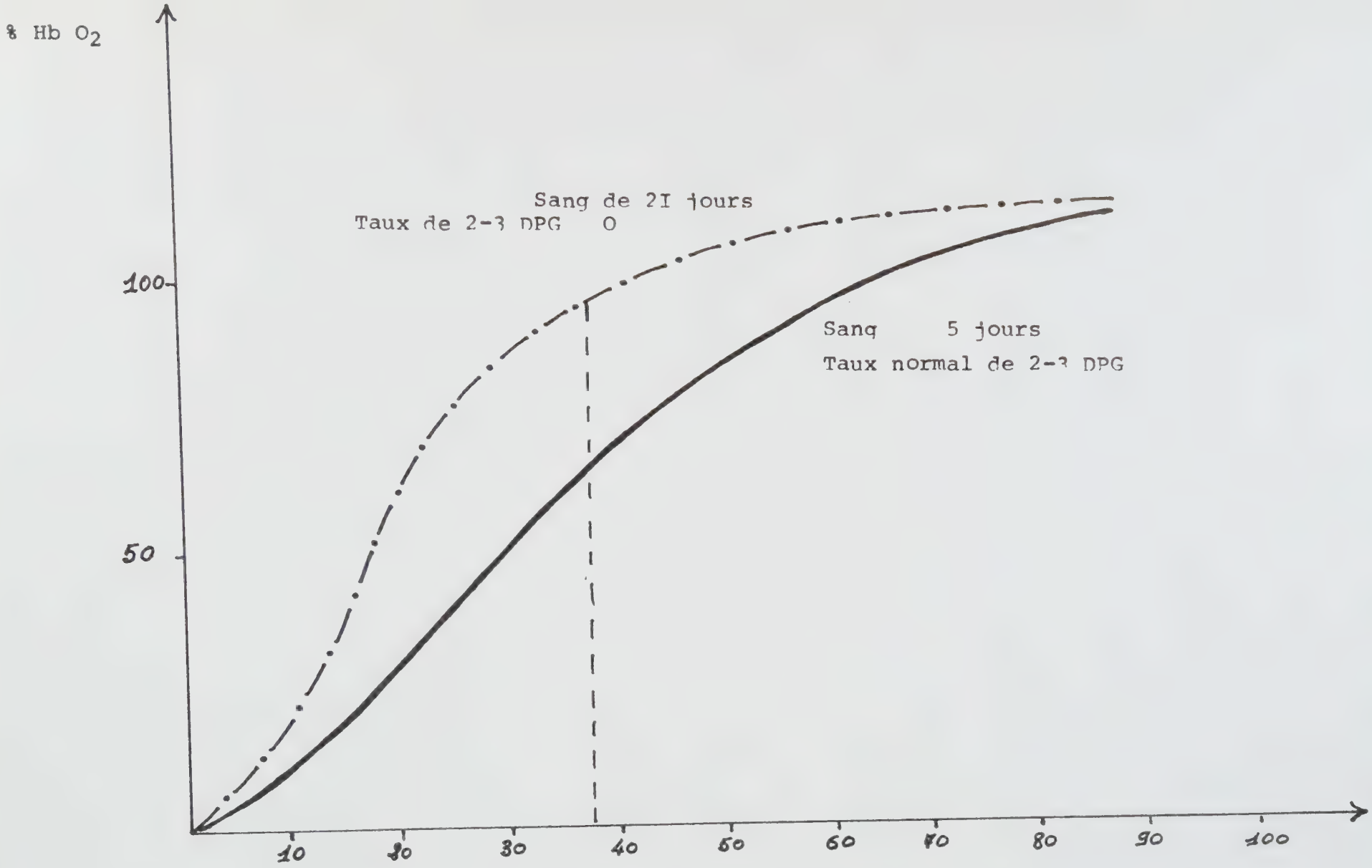


FIGURE 7

Courbe de dissociation de l'hémoglobine d'un sang ayant un taux normal de 2-3 DPG et d'un sang ayant un taux nul de 2-3 DPG

Au cours des transfusions abondantes en sang conservé, le sujet anoxique doit donc, s'il veut augmenter sa consommation périphérique d'oxygène le faire en augmentant son débit cardiaque, au moins jusqu'à ce qu'il ait restauré un taux satisfaisant de 2 - 3 DPG dans les hématies transfusées.

Cette compensation à ses limites et l'on voit qu'en cas de défaillance circulatoire, l'hémoglobine transfusée peut n'avoir aucun rôle fonctionnel;la meilleure prévention est d'apporter à ces malades les globules rouges dont le taux de 2 - 3 DPG est resté normal ou a été restauré.

Tous ces faits conduisent à prouver l'intérêt pour limiter ces phénomènes d'une séparation précoce c'est à dire dès le prélévement du plasma et des éléments figurés.

IV. La séparation précoce

"Les conceptions actuelles en thérapeutique transfusionnelle sont en faveur de l'emploi exclusif de la fraction du sang qui est spécifiquement déficiente chez le receveur" (P.STURGEON)

La fraction la plus fréquemment déficiente est celle qui contient l'hémoglobine; la séparation immédiate des éléments figurés et du plasma permet d'apporter au blessé ou à l'opéré ce qui lui manque le plus, les hématies.

Au centre hospitalier Universitaire Henri Mondor, en liaison avec le Centre Départemental de Transfusion du Val de Marne nous utilisons ces "culots globulaires" que nous diluons avec le soluté le mieux adapté à l'état du blessé ou de l'opéré.

Comme nous l'avons rappelé les arguments biologiques in vitro et in vivo plaident en faveur d'une séparation précoce plasma éléments figurés.

TECHNIQUE

I) La préparation des culots globulaires

La séparation est la plus précoce possible après le prélévement du sang d'un donneur . Les différentes fractions sont séparées par centrifugation et conservées dans des sacs plastiques (FENWALL).

Toutes les manipulations sont faites à l'abri de l'air ; nous verrons que l'utilisation correcte de ces concentrés globulaires se fait également à l'abri de l'air. les risques de contamination sont donc considérablement réduits. Les hématies sont conservées à + 4°C, le plasma peut être congelé à - 80°C, les plaquettes sont gardées à + 20°.

De nombreux examens de contrôle sont effectués pour permettre la meilleure utilisation de ces différentes fractions. Il sera possible à l'avenir de disposer d'un phénotype plus complet; les renseignements seront mis en mémoire dans un ordinateur pour répondre de la manière la mieux adaptée aux demandes.

2) La conservation des différentes fractions du sang frais prélévé et immédiatement séparé:
- le plasma frais congelé peut se conserver plusieurs années; lors de son emploi ses propriétés sont intactes; les facteurs labiles de la coagulation, en particulier sont actifs.
- les concentrés plaquettaires ne peuvent être utiles au-delà de 48 heures.
- les culots globulaires dans des sacs plastiques de 250 ml environ, contenant 150 ml d'hématies, 70 ml de plasma et 30 ml d'une solution de conservation peuvent être conservés 3 et même 4 semaines.

Les solutions anticoagulantes ACD - CPD

Depuis plus de vingt ans le sang destiné aux transfusions est prélevé sur des nombreuses variantes de la solution ACD (Citrate acide dextrose) puis conservé à 4°C pendant une durée maximale de 3 semaines. Considérées longtemps comme satisfaisantes les solutions A.C.D. suscitent actuellement des critiques dont les principales sont:

I) le pH du sang ACD est trop bas l'acidité excessive peut compliquer la réanimation à l'occasion des transfusions massives.

2) La fonction respiratoire du globule rouge est gravement perturbée au bout d'une seule semaine de conservation.
Le taux du 2 - 3 DPG diminue très rapidement dans le sang ACD.
Or comme nous l'avons étudié précedemment cet intermédiaire de la glycolyse facilite la dissociation de l'oxygène à partir de l'hémoglobine et de ce fait facilite l'oxygénation tissulaire.

3) le délai de conservation du sang ACD (trois semaines) est trop court pour permettre aux responsables des centres de transfusion de maintenir constamment des réserves importantes d'hématies de phénotypes peu fréquents.
Le délai de péremption du sang conservé a été fixé en fonction du taux de viabilité cellulaire qui dépend lui-même essentiellement du taux de l'ATP intraerythrocytaire. Au cours de la conservation du sang ACD, le taux de l'ATP baisse régulièrement et atteint entre le 2I et le 28ème jour, un taux critique incompatible avec une viabilité cellulaire satisfaisante in vivo. Le degré d'abaissement du pH dans le sang conservé conditionne dans une grande mesure la vitesse de disparition du 2 - 3 DPG et de l'ATP dans le s hématies. Une solution anticoagulante dont le pH serait plus élevé ou le pouvoir tampon plus faible que ceux de l'ACD aurait théoriquement l'avantage :

I. de diminuer la surcharge acide en cas de transfusion massive.

2. de mieux préserver la fonction respiratoire et la viabilité du globule rouge en maintenant plus longtemps des taux de 2 - 3 DPG et d'ATP dans les hématies conservées.

La solution CPD (citrate - phosphate dextrose) proposée en I957 par GIBSON et ses collaborateurs, moins acide que les solutions ACD a donné lieu à de nombreux travaux dont les résultats montrent tous la supériorité du CPD pour la préservation du 2 - 3 DPG et la fonction respiratoire du globule rouge.

Par contre les opinions sont plus nuancées en ce qui concerne la supériorité du CPD pour la préservation de l'ATP et le maintien de la viabilité erythrocytaire.

L'importance du problème a justifié une étude comparative des qualités des hématies conservées en solutions ACD et CPD . Nous exposerons les résultats de ce travail réalisé conjointement par le Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris et le Département de Biochimie du Professeur P. CARTIER à l'Hôpital Necker.

I) Les solutions étudiées:
Les caractéristiques des trois types de solutions anticoagulantes étudiées sont réunies dans les tableaux II et III. Les solutions ACD USPA et CPD sont de provenance américaine. La solution ACDF est de fabrication française (Laboratoire BRUNEAU).

2) L'évolution du pH
La solution CPD réduit les brusques variations de pH pendant la collecte.
Au stade initial et pendant toute la durée de la collecte, le sang recueilli sur CPD a un pH plus élevé. A la fin de la collecte, le pH du sang recueilli sur CPD se rapproche davantage de la norme physiologique (figure 9).

TABLEAU II

Composition et caractéristiques des solutions ACD et CPD

	ACD USPA	ACD F	CPD
Citrate trisodique 2 H_2O	75 mM	50 mM	89 mM
Acide citrique I H_2O	38 mM	29 mM	16 mM
$P\ O_4\ H_2\ Na$ I H_2O	-	-	16 mM
Glucose	124 mM	166 mM	129 mM
pH	5,11	5,10	5,73
Volume pour 540 ml de sang	75 ml	75 ml	63 ml

TABLEAU III

Composition des solutions de CPD et d'ACD

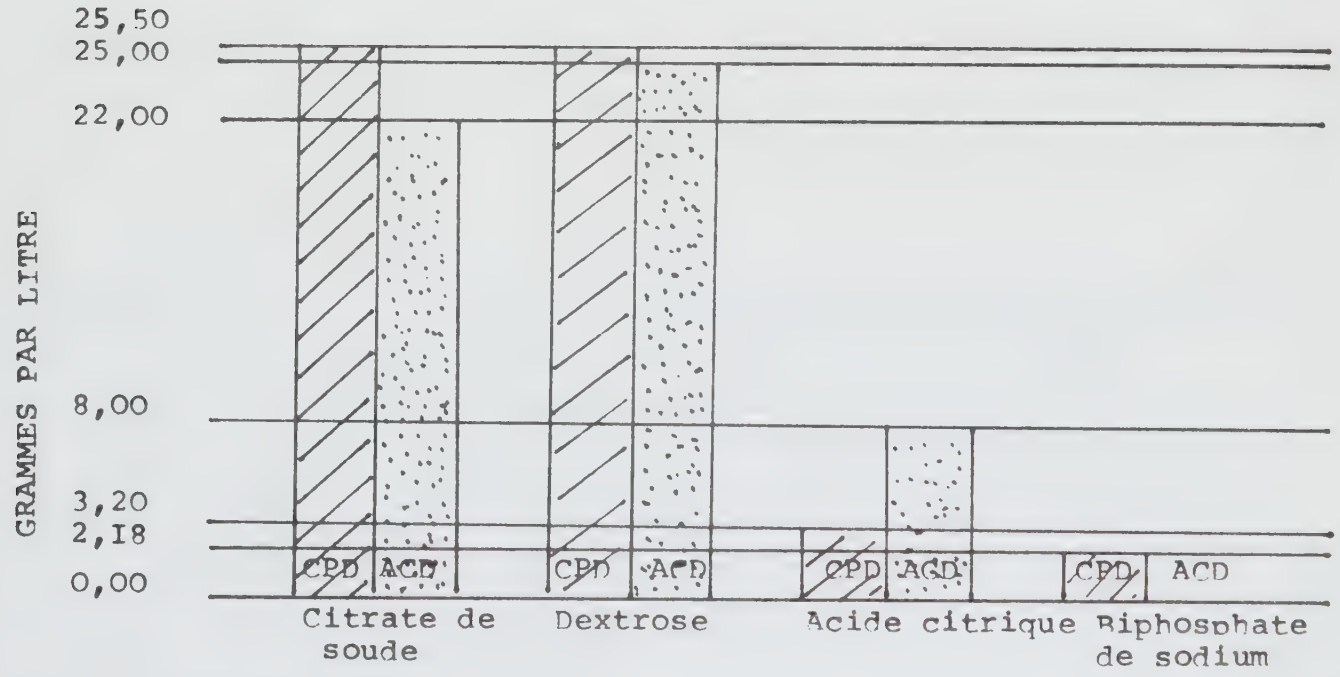
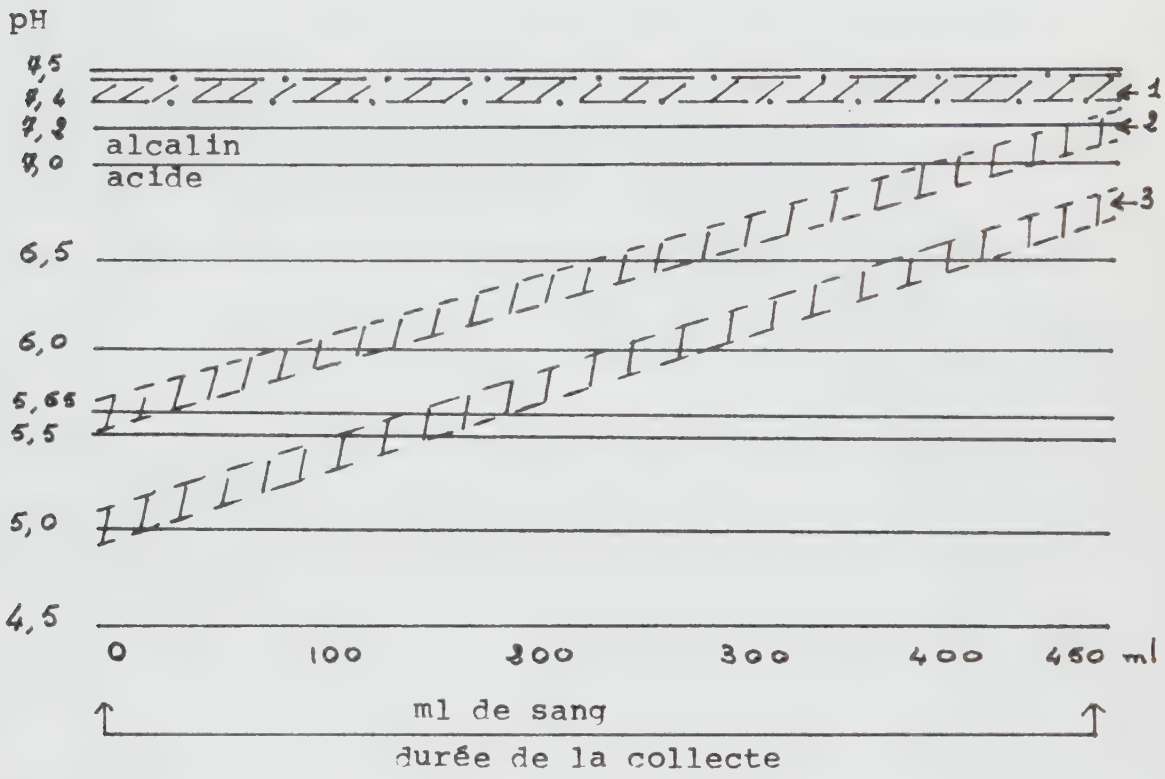


FIGURE 9



Equilibre acido-basique pendant la collecte du sang recueilli sur CPD et sur ACD

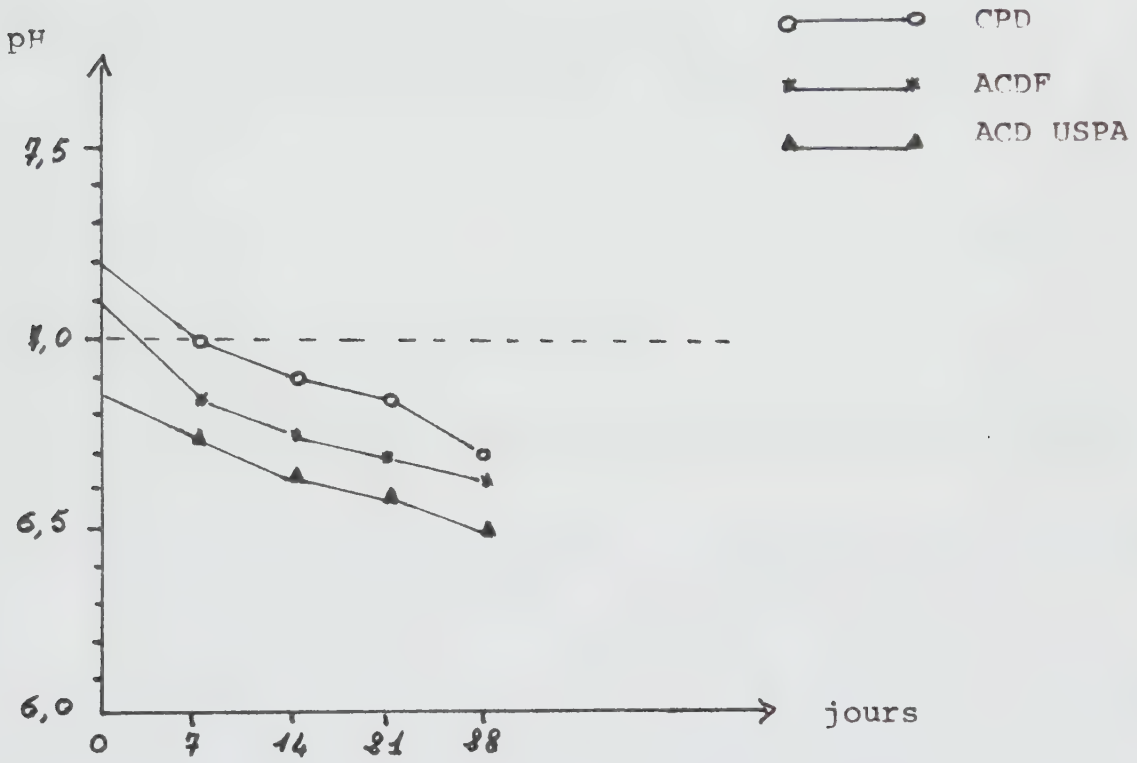
(d'après GIBSON MURPHY, WP, SCHITIN W.A. and RESS S.B.)

1 Niveau normal pH 7,35 à 7,45

2 pH du sang CPD

3 pH du sang ACD

L'évolution du pH en fonction du délai de conservation . Comme nous l'avons déjà relaté la baisse progressive du pH est constante dans tous les cas, on observe que le sang CPD est constamment moins acide que les autres (figure IO)



Evolution au cours de la conservation du pH de sang prélevé sur

CPD ACDF ACD USPA

FIGURE IO

3) L'évolution du 2 - 3 DPG dans le sang conservé

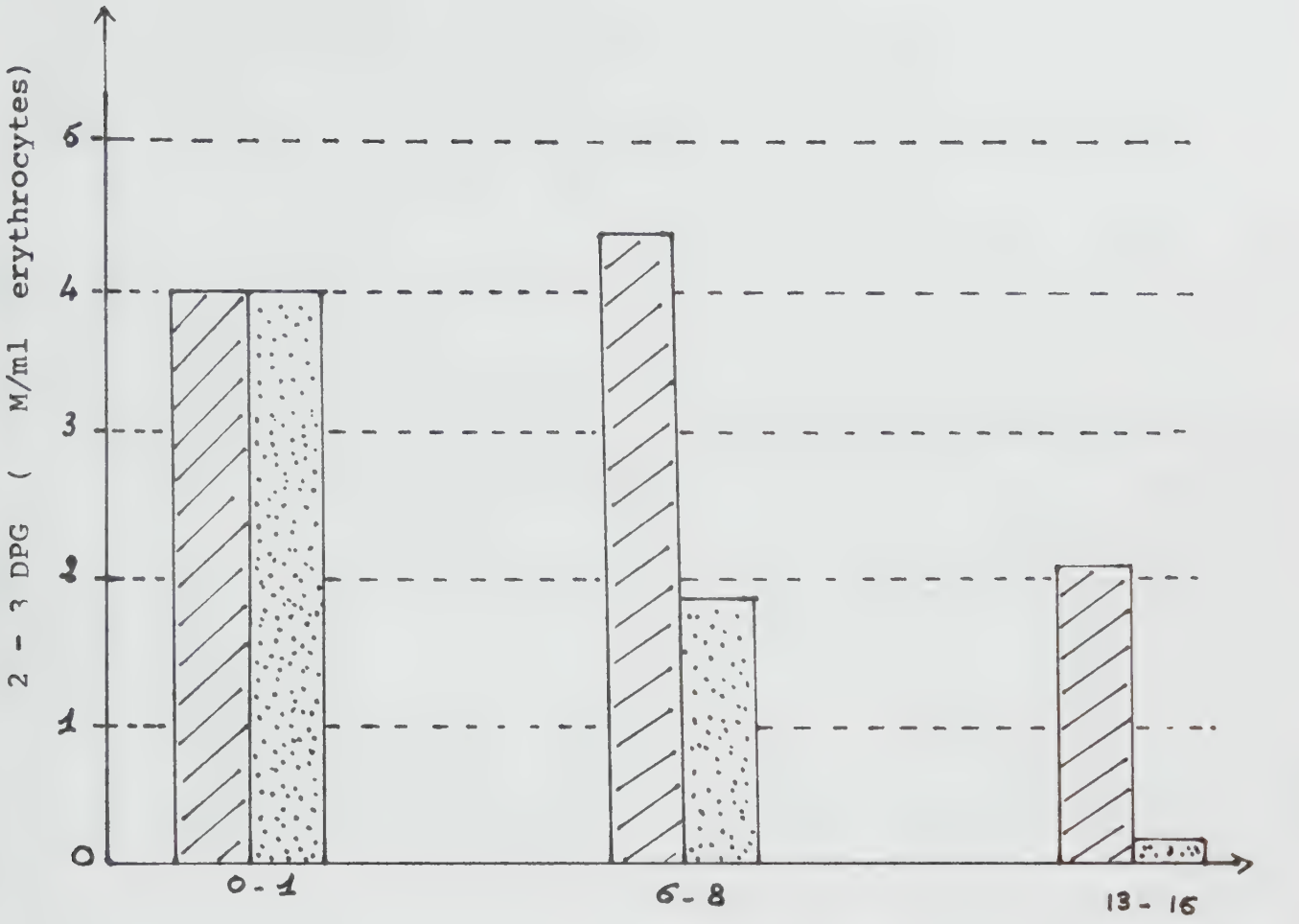
Comme nous le montre les figures 3 et II la disparition du 2 - 3 DPG est plus lente dans le sang CPD que dans les deux autres. Au bout d'une semaine de conservation, les hématies CPD contiennent encore 80 % de la quantité initiale de 2 - 3 DPG. Elles sont donc capables de délivrer normalement l'oxygène aux tissus. En milieu CPD, le taux de 2 - 3 DPG atteint un seuil critique vers le I4ème jour . Ce seuil critique est atteint entre 7 et IO jours dans les hématies ACD.

4) L'évolution de l'ATP au cours de la conservation

Au cours de la conservation la disparition de l'ATP est plus lente dans les hématies CPD que dans les autres. Au bout de trois semaines les hématies CPD contiennent encore 75 % de la quantité in itiale d'ATP alors que les hématies ACD sont proches du seuil critique. Au bout de quatre semaines, les résultats sont sensiblement les mêmes en milieux ACD ou CDP.

5) L'évolution della P O_2 50 au cours de la conservation

L'altération de la fonction de l'hémoglobine est nettement moindre pour le sang recueilli sur CPD que pour celui recueilli sur ACD. (figure I2)

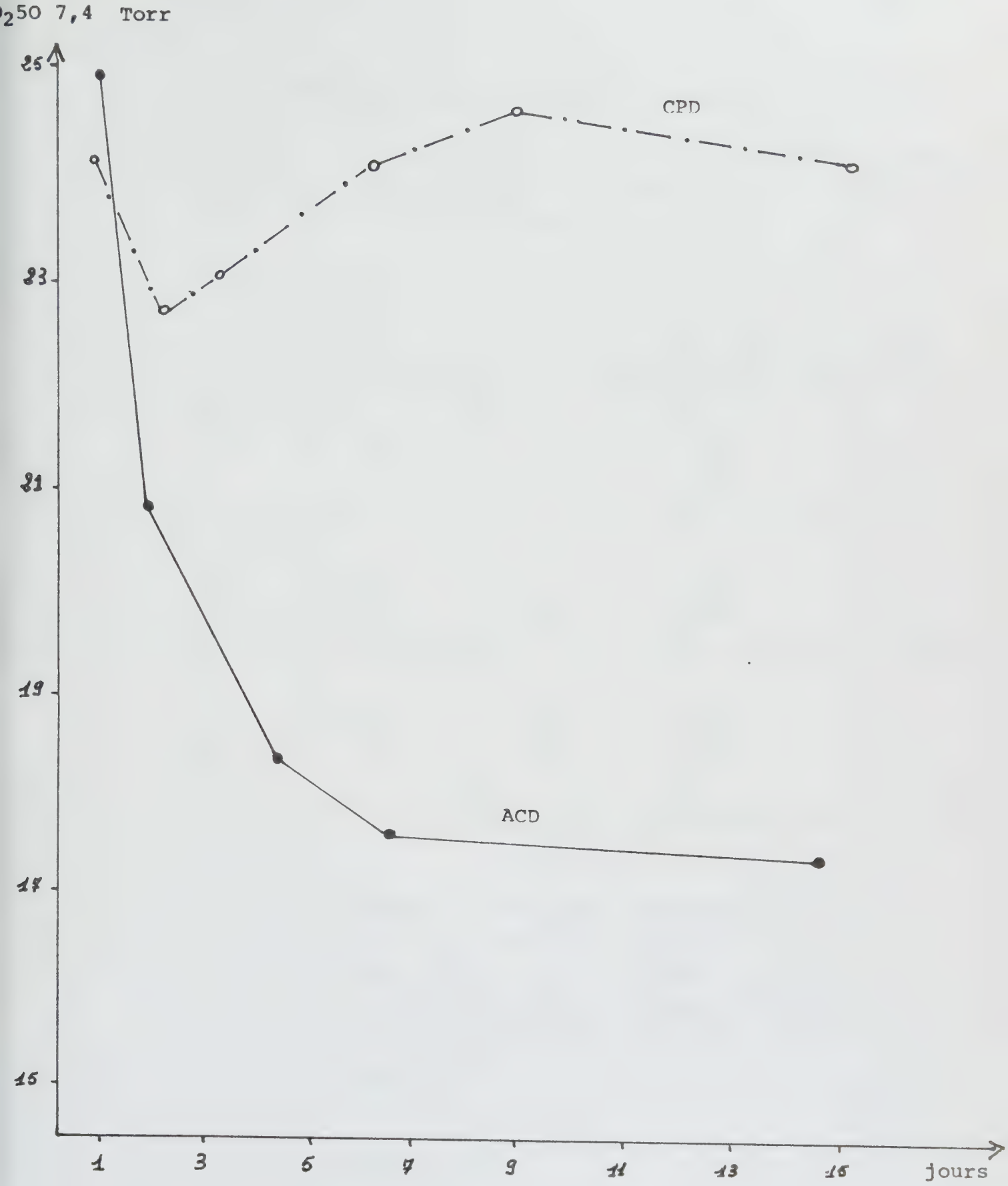


Concentration comparée de 2 - 3 DPG entre le sang recueilli sur CPD et le sang recueilli sur ACD
(d'après DAWSON et ELLIS)

CPD

ACD

FIGURE II



Evolution de P_{O_2} 50 calculée à partir de l'équation de HILL au cours de la conservation du sang sur ACD et CPD

(d'après BURSAUX et coll.)

FIGURE I2

6) La viabilité cellulaire en ACD et en CPD

La viabilité erythrocytaire a été mesurée par double marquage isotopique selon la méthode de GIBSON et coll. L'étude a été faite après 28 jours de conservation.

	V 24 (%)	T I/2 (jours)	ATP nM par ml GR	ATP % de To
ACD F				
T	70	23,5	693	50
S	64,5	33	540	48
G	75	34,5	700	5I,5
CD USPA				
Th	73	35	6I5	46
Fp	75,5	35	684	58
D/	78	I9	694	56,5
CPD				
Gr	75,5	I9,5	73I	56
C	67	26,5	730	48
Go	66,5	I8	552	44,5

Tableau de viabilité erythrocytaire (U_{24})
survie des hématies (T I/2)
taux d'ATP par ml de globules rouges et
pourcentage d'ATP par rapport au taux initial
au 28ème jour de conservation.

TABLEAU IV

Ce tableau représente, au 28ème jour les taux d'ATP intra-erythrocytaire, le pourcentage des hématies viables circulantes 24 heures après la transfusion (U 24) et la survie erythrocytaire exprimée par le temps de disparition de la moitié de la radio-activité injectée (T I/2).
On constate que les résultats les meilleurs et les plus cohérents sont observés avec les hématies ACD USPA; ils sont moins bons et plus dispersés avec les hématies ACDF et CPD. En réalité aucune série ne donne totalement satisfaction puisque dans les cas ACD USPA SI le pourcentage de viabilité est de 75,5 % la survie erythrocytaire est écourtée : T I/2= I9 jours (normale = 28 $\pm$ 4 jours).

Ces résultats suggérent une relation entre le taux de viabilité et le taux d'ATP erythrocytaire. Ils concordent avec ceux publiés par DERN et collaborateurs.

Si l'on prend le taux d'ATP comme critère indirect de viabilité erythrocytaire, on est en droit de conclure à la nette supériorité du sang CPD pendant les trois premières semaines de conservation.

Passé ce délai, la chute rapide dell'ATP en milieu CPD laisse prévoir une chute tout aussi rapide du taux de viabilité cellulaire.

<u>En conclusion</u>

Ces résultats brièvement rapportés permettent d'affirmer la supériorité du CPD sur l'ACD comme solution de conservation des hématies en raison de son acidité moindre et de sa capacité de préservation plus prolongée, de la fonction respiratoire du globule rouge. Il est dommage que nos constatations ne permettent pas de recommander pour le sang CPD un délai de peremption supérieur à 2I - 23 jours l'avantage majeur de la solution CPD est de pouvoir fournir au malade après 2I jours de conservation, des hématies ayant la qualité des hématies ACD de I4 jours.

Le plasma CPD se prête au fractionnement et à la préparation des cryoprécipités aussi bien que le plasma ACD.
Les concentrés plaquettaires CPD préparés sans acidification supplémentaire et conservés à la température ambiante peuvent être utilisés en clinique dans un délai de 48 heures à condition de les soumettre à une agitation légère et constante.
Les essais cliniques poursuivis depuis plusieurs années à l'étranger n'ont pas mis en évidence une toxicité particulière du phosphate de la solution CPD, en particulier chez les malades atteints d'affections rénales.
La solution CPD n'est qu'une étape comme l'ACD, dans la mise au point de la solution idéale de conservation du sang; mais cette nouvelle étape constitue un progrès réel.

V.LA DILUTION

L'apport de concentrés globulaires nécessite un apport concomittant d'un milieu de dilution afin de ne pas entrainer une augmentation trop importante de l'hématocrite facteur de stase microcirculatoire.

Choix du diluant.

Les milieux de dilution sont de deux types:

I - Les cristalloïdes ou solutés électrolytiques. Ils permettent de plus la correction de la déshydratation interstitielle et des perturbations de l'équilibre acide-base.
La solution de RINGER LACTATE est employée systématiquement par plusieurs auteurs (BAXTER, HARDAWAY). Elle est également utilisée en France sous le nom de solution RINGER HARTMAN

(soluté B $_{2I}$ de l'Assistance Publique à Paris).

2 - Les colloïdes

dont les deux principaux types sont les gélatines fluides (Plasmagel, Haemacel) et les dextran de bas poids moléculaire.

In vitro, en expérimentation, si nous mesurons la vitesse de cisaillement au viscosimètre exprimée en dynes/ cm^2 par rapport à une hématocrite de contrôle de 40 % sans dilution, nous diminuons la vitesse de façon variable suivant le diluant utilisé (Figure I3).

C'est avec une solution saline que nous obtenons la meilleure baisse de la viscosité soit la meilleure dilution.

Avec l'utilisation de solutions macromoléculaires type dextran on augmente la viscosité, tandis que les gélatines la diminuent.

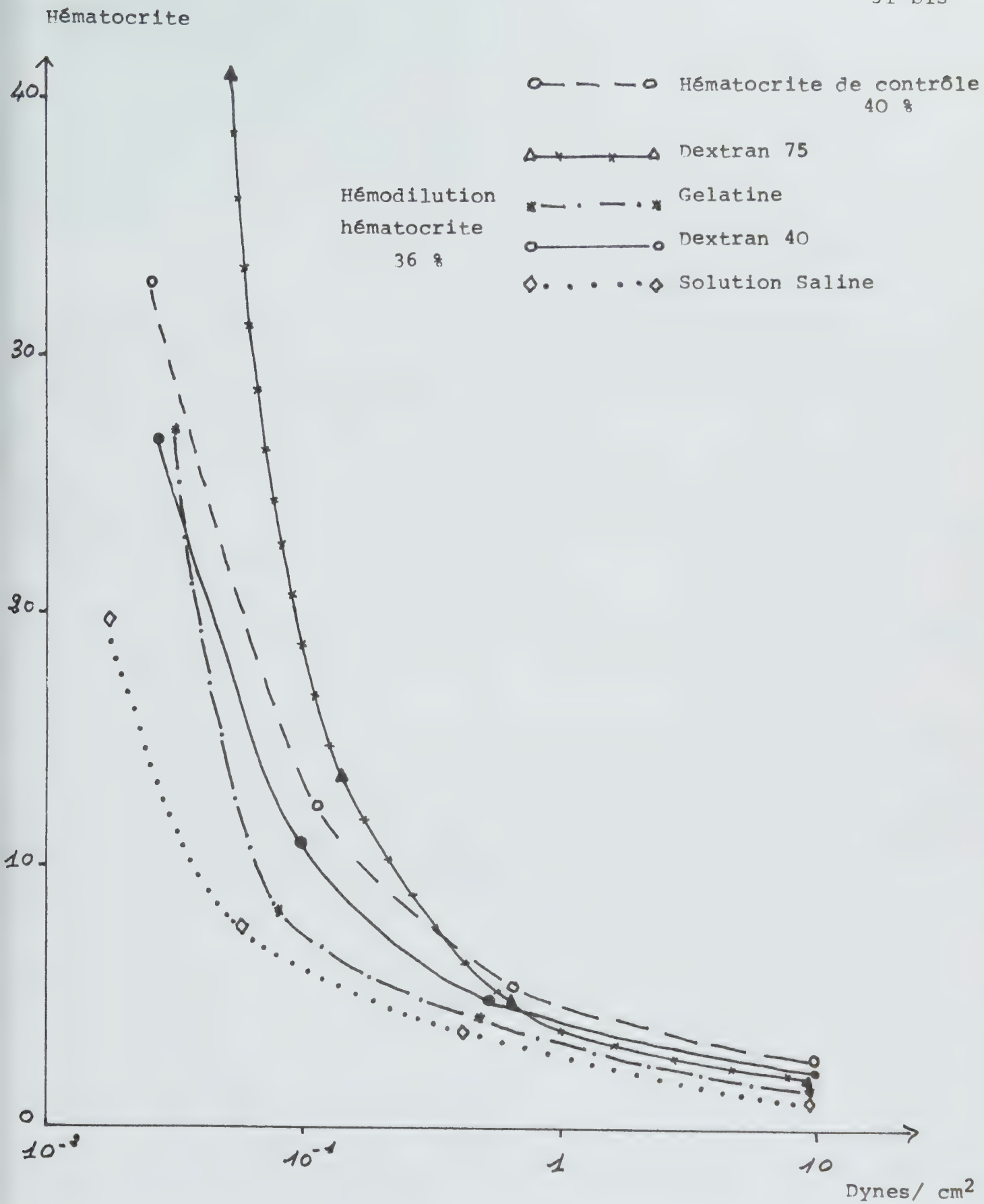
Compte-tenu de ces travaux expérimentaux in vitro, la solution de RINGER LACTATE ou RINGER HARTMAN parait être le diluant le plus adequat.

Mais en fait le choix de la solution de dilution doit se faire en fonction de l'état clinique et métabolique du malade.

L'utilisation de cette technique de culots-dilution permet d'adapter à tout moment la réanimation aux variations de l'hématocrite.

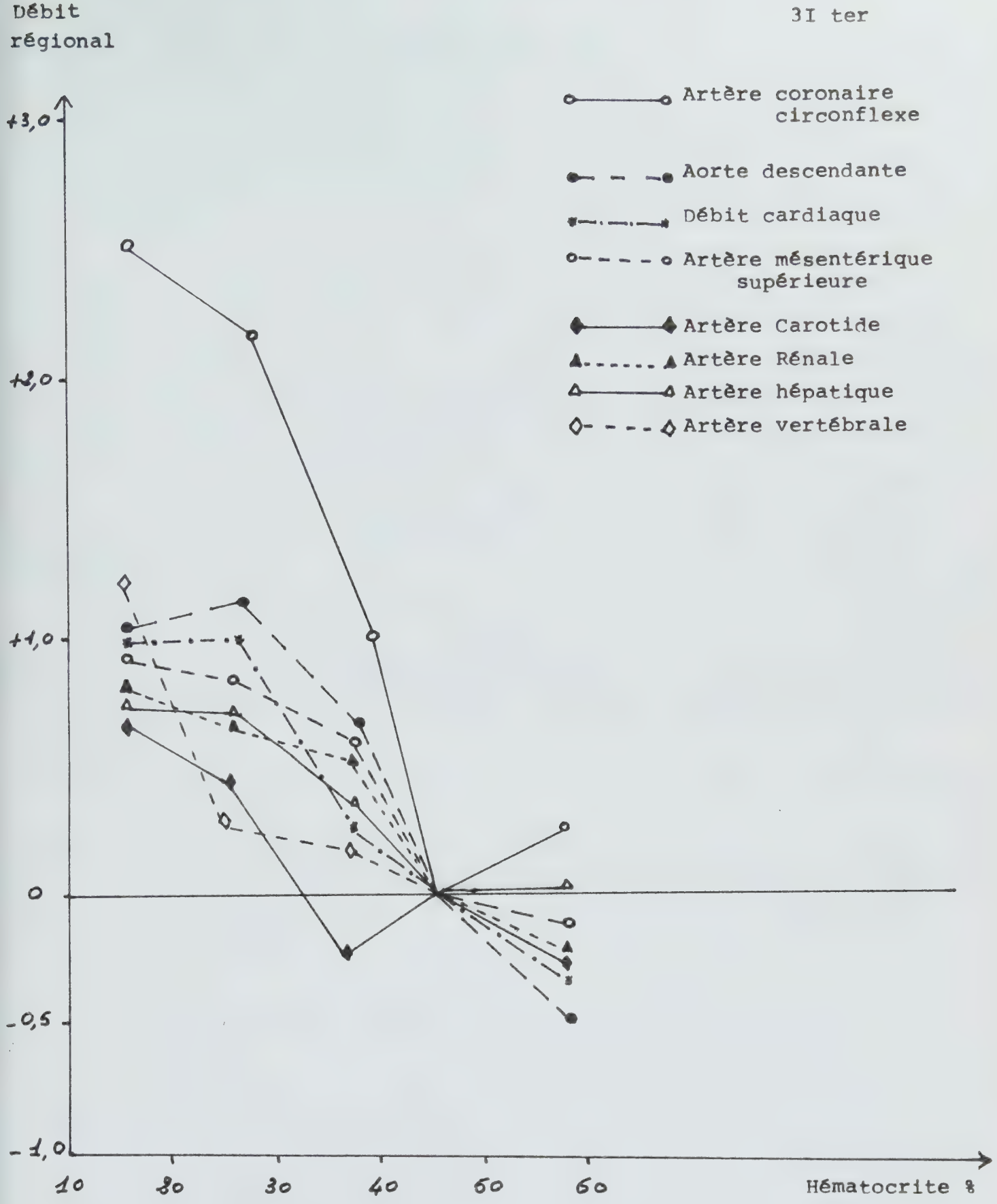
L'hématocrite le plus favorable pour les débits régionaux se situe entre 30 % et 40 % comme nous le montre la figure I4.

Durant l'intervention une hémodilution correcte améliore le retour veineux et permet une meilleure redistribution du sang dans la grande circulation en diminuant la viscosité du sang et les résistances périphériques.



Effets de l'hémodilution
sur la viscosité sanguine
(d'après SCHMID SCHONBEIN, H.S.KLOSE et E. VOLGER)

FIGURE I3



Courbes de tous les débits en fonction de l'hématocrite

(d'après RACE, DEDICHEN, et SCHENK)

FIGURE I4

Le remplissage cardiaque et le débit cardiaque sont de ce fait tous deux maintenus avec un volume sanguin réduit mais efficace.

D'après J.S. CARAY et ses collaborateurs les solutions salines permettent une meilleure hémodilution pendant un temps plus prolongé. Le Dextran de bas poids moléculaire a l'inconvénient d'augmenter la viscosité sanguine mais peut avoir ses indications car il permet d'adjoindre au culot globulaire un volume diluant plus réduit.

La dilution dans le cas où l'on doit utiliser un soluté macromoléculaire donne des résultats équivalents avec les gelatines ou le dextran de bas poids moléculaire.

Les gélatines augmentent l'adhésivité plaquettaire ce que ne fait pas le dextran de bas poids moléculaire donc le gain de diminution de viscosité avec les gélatines est reperdu à cause de leur adhésivité plaquettaire.

Au total

Il est préférable de diluer les culots globulaires avec un soluté cristalloïde. Si l'on doit utiliser un soluté macromoléculaire le dextran de bas poids moléculaire (40 000) semble le plus justifié.

D'un point de vue pratique:

- Deux voies veineuses sont souhaitables, culot globulaire et soluté d'hémodilution sont passés distinctement.
- la tendance actuelle est de compenser l'apport d'un culot globulaire par une quantité équivalente de soluté cristalloïde type RINGER LACTATE (ou RINGER HARTMAN ou B 2I).
- Des statistiques sont actuellement en cours et permettront d'apporter des conclusions plus précises sur ce sujet.

- D'autre part:

En fonction de la quantité et de la vitesse d'introduction il peut être nécessaire de réchauffer le sang et les solutions juste avant de les injecter.
Ce réchauffage des culots globulaires de 4°C à 32°C pose des problèmes car il faut éviter toute chute du 2 - 3 DPG et toute augmentation du potassium (des expérimentations sont en cours).

Et, tout culot globulaire réchauffé ne peut jamais être réutilisé en raison des risques gravissimes de complications infectieuses.

Les deux exemples suivants justifient du maintien d'une hématocrite favorable aux alentours de 40 % sous hémodilution correcte.

I) Monsieur Bru.. age 35 ans.
Polytraumatisé présentant:
- fractures comminutives et étagées des deux membres inférieurs.
- fracture ouverte du calcanéum gauche.
Sans lésion thoracique ni abdominale,
Malade déchoqué avant l'intervention,
Intervention en orthopédie: durée 9 heures.

Pertes en per - opératoire

Diurèse 2 800 cc
Pertes sanguines 2 500 cc
Pertes insensibles I 500 cc

Apports en per-opératoire

- 7 culots opératoire	I750 ml
- 3 flacons B 2I (500 1)	I500 ml
- I flacon bicarbonate I4 %	500 ml
- glucosé IO %	2500
- Rhéomacrodex	500

En pré-opératoire

IOnogramme	Gaz du sang
Urée 0,30 g/l	pH 7,4I
Chlore 94 mEq/l	Pa CO_2 35 mmHg
Réserve alcaline 23 mEq/l	CO_2 T 22
Sodium I28 mEq/l	Pa O2 94
Potassium 3,5 mEq/l	Sa O2 972
Rapport $\frac{I30}{I33}$	Hématocrite 36 %

En per opératoire (4 heures d'intervention)

Hématocrite 37 %

En post -opératoire (2 heures après la fin de l'intervention)

Ionogramme	Gaz du sang
Urée 0,30 g/l	pH 7,38
Chlore 92 mEq/l	Pa CO2 39 mmHg
Réserve alcaline 26,5 mEq/l	CO_2T 24
Sodium I30 mEq/l	Pa O2 79 mmHg
Potassium 3,4 mEq/l	Sa O_2 95,5 %
Rapport $\frac{I30}{I33}$	Hématocrite 37 %

Ce malade ayant reçu une transfusion importante de 7 culots globulaires de 250 ml chacun dilués principalement avec I500 ml de solution B 2I a un hématocrite correct ainsi que ses autres résultats biologiques.

2) Monsieur DEL.... agé de 72 ans
Polytraumatisé

Intervention pratiquée après déchoquage

- splenectomie
- fractures multiples des deux membres inférieurs

Durée 8 heures

Pertes en per-opératoire

Diurèse I600 ml

pertes sanguines 2750 ml

pertes insensibles 3000 cc

Apports en per - opératoire

- I2 culots globulaire	3 000 ml
- 5 flacons B_2I 500 ml	2 500 ml
- 7 plasma I00 ml	700 ml
- glucosé I0%	I 000 ml
- rhéomacrodex	500 ml

En pré-opératoire

Gaz du sang

pH 7,23

PaCO2 5I mmHg

CO_2 T 22

PaO_2 I50 mmHg

SaO_2 99 %

Hématocrite 45 %

En post-opératoire

Gaz du sang

pH 7,28

Pa CO_2 50 mmHg

CO_2 T 24,5

Pa O_2 250 mmHg

Sa O_2 I00 %

Hématocrite 37 %

Cette transfusion importante de culots globulaires n'a pas entrainé de modifications notables de l'hématocrite sous dilution correcte.

6 Stéphan F... agé IO ans
Polytraumatisé
Intervention : thoracotomie gauche et réinsertion de la coupole diaphragmatique gauche.
Drainage pleural. Laparatomie médiane et suture des piliers du diaphragme.
Durée 4h 40 mn
Pertes per-opératoire
Urines: 300 ml
Pertes sanguines: I450 ml
Pertes insensibles: I500 ml

Apports per-opératoire
Rhéomacrodex : 350 ml
Glucosé 5% : 900 ml
Glucosé I5 % : 500 ml
4 culots globulaires: IOOO ml

Pré-opératoire Hématocrite 34,5 %

Post-opératoire Hématocrite 49 %

Sous perfusions de glucosé à I5 % en continu après apport de 500 ml de soluté B_{2I}

Hématocrite 34 %

L'hématocrite en post-opératoire est élevé du fait d'une non dilution per-opératoire, l'apport post-opératoire de 500 ml de soluté B_{2I} restaure un hématocrite normal.

VI . Conséquences économiques de l'hémodilution

La technique de l'hémodilution permet de réaliser une économie de produits sanguins et d'apporter en thérapeutique transfusionnelle à chaque malade et quelle que soit l'urgence le produit dont il a besoin et seulement cela.

Augmentation des besoins de sang humain

Ce tte augmentation est justifiée par une meilleure connaissance des possibilités transfusionnelles qui reculent largement les frontières de l'efficacité thérapeutique.

Citons dans le domaine médical, les progrès dans le traitement des anémies, des leucémies aiguës , des affections hémorragiques constitutionnelles en particulier de l'hémophilie de la maladie hémolytique néo-natale, des maladies infectieuses etc.
Ceux-ci n'ont pu être réalisés qu'au prix de transfusions répétées de sang et de ses dérivés.

Par ailleurs; la traumatologie, le traitement des brûlures, la chirurgie cardiaque et vasculaire etc,n'ont enregistré les succès que l'on connait, que grâce à la sécurité obtenue par la possibilité de mettre en oeuvre à tout moment une homothérapie massive.

Problèmes qualitatifs posés par l'utilisation du sang et de ses dérivés.

Pour beaucoup d'utilisateurs la notion de transfusion demeure encore attachée à la notion d'utilisation de sang total.

Or devant l'ampleur des besoins et grâce au développement des sacs plastiques il devient de plus en plus évident que l'intéfêt des malades, comme celui de l'organisation

transfusionnelle, consiste à n'injecter à chacun que ce qui lui fait défaut, globules rouges, ou plaquettes, ou plasma ou fraction du plasma (albumine, fibrinogène, fraction antihémophilique).

Il faut que les utilisateurs apprennent et comprennent qu'une unité de sang peut rendre des services plus nombreux et plus spécifiques si elle se trouve fractionnée en ses différents composants. Même les centres de transfusion de dimensions modestes peuvent séparer les globules rouges du plasma préparer des concentrés globulaires ou des cryoprécipités.

De plus il est nécessaire que les utilisateurs prennent conscience que la collecte et la production des produits sanguins représentent un équilibre précaire, car la seule source de sang provient de donneurs humains qui, en France sont tous des volontaires.

Ce qui confère au sang son caractère précieux et irremplaçable est qu'il constitue dans certaines circonstances une thérapeutique d'urgence permettant de sauver des vies humaines et que par ailleurs il est la matière d'un grand nombre de dérivés dont les indications vont sans cesse en croissant.

Les concentrés globulaires ont des indications très larges et leur durée de conservation est la même que celle du sang complet par suite de l'utilisation de doubles sacs en plastique.

Indications de concentrés de globules rouges

I) Médicales

Il n'existe pratiquement pas d'indication de transfusion de sang complet en dehors du geste immédiat de sauvetage dans les hémorragies importantes, digestives notamment, ou dans les syndromes hémorragiques par troubles de la crase sanguine, cas où le sang complet à l'avantage de lutter à la fois contre le trouble de la coagulation par apport du ou des facteurs en cause et contre l'anémie hémorragique, si l'hémorragie est suffisamment importante sinon, il vaut mieux lutter directement contre la cause de l'hémorragie notamment par l'emploi de fractions coagulantes.

Toutes les anémies médicales, quelle qu'en soit la cause, par déperdition, par anhémaptopoïèse ou dyshématopoïèse, par hémolyse, sont justiciables de concentrés de globules rouges dont on ne doit pas attendre autre chose qu'un traitement symptomatique qui, en aucun cas ne doit se substituer au traitement étiologique quand il existe.

2) Chirurgicales

Les indications de concentrés globulaires sont nombreuses.
Il est bien certain que seul le sang total remplace volume à volume une hémorragie et pour cette raison, de nombreux utilisateurs préférent le sang complet pour compenser les pertes.
Mais il faut rappeler que n'importe quel individu peut compenser tout seul la perte de l'équilivalent d'un flacon de sang et qu'il n'existe donc pas d'indication chirurgicale de transfusion d'un flacon de sang.
De plus volumétriquement après une hémorragie la masse sanguine est réparée en 48 h au profit de la masse plasmatique et qu'à partir de ce délai, les malades chirurgicaux anémiques ont besoin de globules rouges et non de sang total.

Méthode d'avenir sur la conservation des globules rouges

Les globules rouges conservés pendant des années par congélation, puis décongelés, peuvent être transfusés aux malades. Ces transfusions sont parfaitement tolérées et sont aussi efficaces que les transfusions d'hématies fraiches.

Des problèmes technologiques et financiers limitent aujourd'hui l'extension de cette modalité thérapeutique; son essor est cependant prévisible car il s'inscrit dans l'évolution nécessaire de la transfusion sanguine.

Il n'existe pas actuellement de méthode de conservation à basse température absolument satisfaisante. Quelle que soit la méthode utilisée, le prix de revient élevé (400 à 500 frs) d'un flacon d'hématies décongelées limite l'extension de l'application pratique. La constitution de réserves importantes d'hématies se heurte à la nécessité de disposer de grandes surfaces pour l'installation soit de congélateurs soit de conservateurs d'azote liquide.

L'indication majeure des hématies décongelées pour les transfusions, celle qui deviendra prépondérante c'est la nécessité d'éviter le risque d'allo-immunisation: toute transfusion de sang autre qu'autologue soumet le malade au risque de transmission de l'hépatite épidémique et de l'immunisation. La conclusion qui s'impose est que l'on ne devrait jamais injecter de sang à un malade sans avoir pesé soigneusement les conséquences lointaines de son acte.

Toute transfusion superflue compromet l'avenir. Cette thérapeutique transfusionnelle n'est pas un rêve irréalisable.

La quantité de sang serait fractionnée et utilisée en totalité: albumine, gamma globulines, fibrinogène, facteurs coagulants , hématies, leucocytes plaquettes, etc...

Les cellules du sang seraient conservées congelées. Plusieurs centaines de milliers d'unités d'hématies amassées chaque année constitueraient une réserve telle que la "transfusion personnalisée" deviendrait une réalité et l'auto-transfusion une possibilité.

Si l'utilisation de la conservation de longue durée de toutes les fractions du sang ne se généralise pas rapidement, si 85 % des transfusions de sang continuent à être effectuées à l'aide de sang total, si les concentrés globulaires résultant de la fabrication du plasma continuent à ne pas être utilisés en totalité, il est absolument certain:

I) que le manque de sang total imposera une politique de restriction,

2) que l'emploi des fractions sera freiné, la pénurie d'albumine est déjà réelle,

3) que l'on sera contraint de recourir davantage aux succédanés du plasma et plus tard aux transporteurs synthétiques d'oxygène (hématies artificielles),

Il faut dès à présent utiliser complétement les ressources des centres de cryoconservation qui congèlent plus qu'ils ne décongèlent.
De leur plein fonctionnement dépendent leur developpement et l'avenir de la transfusion sanguine.

CONCLUSION

L'emploi de l'hémodilution en réanimation est justifiée par la concordance de l'amélioration biologique et du gain économique.

Avantage des concentrés globulaires

I°) Le moindre volume de plasma explique en partie, la limitation des échanges globules - plasma . Les protéines sont moins dénaturées par les enzymes lysosomiales, les hématies sont mieux respectées (en particulier leur pouvoir oxyphorique).

2°) A volume égal, l'apport d'hémoglobine est supérieur, 22 g environ pour IOO ml de concentré globulaire contre II g environ pour IOO ml de sang total.

3°) Le taux de leucocytes et de plaquettes est moins élevé dans un culot globulaire, diminuant la fréquence des accidents d'immunisation leuco-plaquettaire, préservant l'avenir du receveur (transfusions ultérieures, voire greffe d'organes).

4°) A volume égal apport moindre d'acide citrique.

5°) L'apport de protéines n'est pas négligeable, il est même supérieur à celui d'un flacon d'albumine: 22 g pour IOO ml pour un culot globulaire et I7,5g pour IOO ml d'albumine. (Toutefois, les flacons d'albumine n'ont jamais transmis l'hépatite à virus ce qui est un avantage considérable).

6°) Les avantages liés à la technique de la conservation - les figures IO,II et I2 - illustrent la supériorité du milieu CPD (citrate, phosphate, dextrose) sur le milieu

ACD (acide , citrate, dextrose) tant pour le sang total, que pour les concentrés globulaires.

Les échanges hématies - plasma sont moins importants, les membranes des hématies sont mieux respectées comme en témoigne le taux des électrolytes.

Le pH s'abaisse plus lentement (figure IO)
L'étude de la survie des hématies, marquées au radiochrome, l'étude de leur pouvoir oxyphorique confirment la valeur de ce milieu de conservation.
Le taux de 2 - 3 DPG (2 - 3 diphosphoglycérate) s'abaisse plus lentement et nous connaissons la corrélation entre le taux de cet enzyme et le pouvoir oxyphorique (figure 3 et 7).

Des améliorations seront apportées aux solutions de conservation , mais déjà on peut dire qu'un concentré globulaire conservé sur CPD est très valable pendant I5 jours.

7°) Les avantages liés à l'utilisation des culots globulaires:
- le stockage en sac plastique permet des manipulations faciles avec moindre encombrement et sans risque de casse pendant le transport, avantage certain en cas d'afflux de blessés,
- l'absence de prise d'air demande un apprentissage simple. Pas d'entrée d'air donc risque moindre de contamination.
- la dilution peut se faire avec des solutés très variés, adaptés aux besoins du blessé: dextran de bas poids moléculaire, gélatine fluide, des solutions glucosée, bicarbonatée salée , solution de RINGER - lactate ou HARTMAN, etc.

On sait l'importance des phénomènes microcirculatoires comme le sludge chez les blessés ou les opérés; la technique des culots dilution peut favoriser le rétablissement du régime microcirculatoire.

Inconvénients des concentrés globulaires

I) Les difficultés techniques pour passer rapidement un concentré globulaire sont faciles à résoudre.
Celui-ci peut être passé avec une poche à pression préférable au "blood pump". Un appareil de JOUVELET manuel ou électrique , un réchauffeur peuvent être utilisés si besoin.

2) L'absence d'apport des facteurs plasmatiques de coagulation en cas de transfusion massive: les facteurs tissulaires du receveur peuvent la compenser en partie; on peut utiliser le plasma frais congelé ou les fractions coagulantes. le sang total conservé contient, lui, des facteurs lytiques indésirables qui n'existent pas dans les concentrés globulaires.

3) La réduction de l'apport protéique à volume égal, n'est pas ce que l'on croit habituellement comme nous l'avons vu.

4) Le remplacement volume à volume des pertes sanguines: la volémie peut être maintenue normale avec divers solutés; un certain degré de dilution peut être utile pour le régime microcirculatoire des polytraumatisés. Le sang n'est plus un soluté de remplissage: il est dangereux (hépatite, immunisation) et cher.

En cas d'afflux de blessés les avantages des concentrés globulaires sont évidents:
- possibilité de stockage important,
- fractions de groupe rare en réserve,
- facilité de répondre aux demandes sans avoir besoin de convoquer plus ou moins difficilement des donneurs.

Dans certains cas, l'afflux de blessés peut être prévu (migrations routières) et les centres de transfusion peuvent s'y préparer.
Les culots globulaires sont bien la solution la plus adaptée à l'afflux de blessés.

Depuis dix huit mois environ, nous utilisons au Centre Hospitalier et Universitaire Henri Mondor en liaison avec le Centre Départemental de Transfusion du Val de Marne ces "culots globulaires" (ou"concentrés globulaires"), que nous diluons avec le soluté le mieux adapté à l'état du blessé ou de l'opéré.

Actuellement le Centre Départemental de Transfusion du Val de Marne a 70 % de sa production sous forme de culots globulaires (A Paris et en Province le taux de production et de IO% à 20 %).

Cet emploi de "culots globulaires" justifié par les phénomènes biologiques observés in vivo et in vitro va nous permettre dans un proche avenir de pratiquer une étude statistique. De ce fait les problèmes posés par l'hémodilution seront mieux sériés et l'application plus concrête pour tous les Centres de Transfusion.

BIBLIOGRAPHIE

- AKOUN G., LARCAN A.
  Introduction physiopathologique à l'étude du sludge. Un problème de réanimation
  PARIS S.P.F.I. ed. I966, 4 série 3I9-369

- AKOUN G.
  Concept actuel de l'agrégation intravasculaire des erythrocytes "Sludge". Séminaires de l'association des Anesthésiologistes Français sur la micro-circulation. Juillet I965

- ANDRE R. et DREYFUS B.
  Indications des dérivés du sang dans les affections de la série rouge.
  Le sang. I956, 27. 9I9

- ANDRE R., DAVID G., DUCHESNE G. , SALMON CH.
  Transfusions sanguines. Problèmes d'actualité
  Paris I96I, I64-I03

- BERNARD J.G., MIGNE S., PICARD P.
  Le capillaire et sa pathogénie (ed. R. LEPINE)

- BOWMAN H.S.
  Red cell preservation in citrate-phosphate dextrose and in acid-citrate-dextrose: Comparison of erythrocyte viability after 28 days refrigerated storage.
  Transfusion , 3 (5): 364-7-I963

- CHATAING B., REVOL L.
  Les indications des concentrés globulaires et plaquettaires
  Revue du Praticien
  Tome XXII n°9 2I Mars I972

- COMBRISSON A.
  Les globules rouges conservés par congélation à basse température.
  Revue du Praticien, Tome XXII
  n°9 2I mars I972

- COMBRISSON A.
  Solutions anticoagulantes ACD et CPD
  Revue française de Transfusion
  Tome XIV, n°4, I97I

- DAWSON R.B., Jr ELLIS T.S., and WILLIAMS S.
  The control of hemoglobin function in blood stored for transfusion purposes. Document présenté au colloque International sur l'oxygénation du Sang, Université de Cincinnati, Ohio
  I - 3 Dec. I969

- FAHRAEUS R.
Die intravaskuläre erythrozyten agregation und ihre Einwinkung auf die Rhéologie des Blutes.
Rhéol. Acta I96I,I , 656-665

- FAJERS (C.M.) , GELIN L.E.
Kidney, liver and heart damages from trauma and from induced intra vascular agregation of blood cells.
Acta Path. Microbiol. Scand.
I959 - 46, 97.I04

- GELIN L.E., and INGELMAN B.
Rheomacrodex a new dextran solution for rhéological treatment of impaired capillary flow.
Acta chir. Scand. I96I

- GIBSON J.G. II, MURPHY W.P., SCHEITLIN W.A. and REES S.B.
The influence of extra-cellular factors involved in the collection of blood in ACD ou maintenance of red cell viability during refrigerated storage.
Am. S. CLin. Pathol. 26(8) 855-73 I956

- GIBSON II J.G., REES S.B., Mc MANUS,T.S. and SCHEITLIN W.A.
A citrate-phosphate-dextrose solution for the preservation of human blood
Am. J. Clin. Pathol. 28 (6) 569 - 78 I957.

- GIBSON II J.G., GREGORY C.B. and BUTTON L.N.
Citrate-phosphate-dextrose solution for the preservation of human blood. A further report.
Transfusion I (5) 280-7-I96I

- LARCAN A., STOLTZ J.F., STOLTZ M.
La reproduction expérimentale de l'agrégation intra-vasculaire des hématies. Phénomène dit de sludge. Journées angéiologiques de langue française I968.
Expansion scientifique I968 , 489-502

- LARCAN A. et STOLTZ S.F.
Microcirculation et hémorhéologie
Editions MASSON

- MESSMER K., PRENDEL N., SUNDER, PLASSMANN L. and HOLPER K.
The use of colloïdal solutions for extrem hemodilution; in modified gelatines as plasma substitutes.

- MINERVA GINECOL
Practical problems regarding the transfusional applicability of preparation and conservation methods for frozen erythrocytes.

- MOREL
La microcirculation au cours du choc traumatique.
Rev. Corps Santé Armées I965. 6. 757-767

- PORTS W.S., HARRIS P.D., HINSHAW, T.P. DAVIES, SCHWARTZ S.I.
Blood sludging. An experimental critique of its occurence and its supposed effects.
Ann. Sur. I962, I55 - 33 - 4I

- RETCHTSMED Z.
  Indications for transfusion of whole blood packed erythrocytes and plasma in surgery I970

- SCHMIDT - SCHÖNREIN H. and WELLS R.E.
  Rhéological properties of human erythrocytes and their influence upon the éanomalous" viscosity of blood
  Ergebn Physiol. I97I

- Symposium held in Rottach
  Egern Tegernsee I97I
  Hemodilution
  Theorical Basis and Clinical application.
  Proceedings of an International Symposium held in Rottach Egern Tegernsee

- WHITBY
  Stockage et conservation du sang et de ses dérivés
  Revue d'hématologie.

Vu, le Président:

Mr. le Pr. B. DREYFUS

Vu, le Doyen:

Mr. le Pr. LOYGUE

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET